

1 2011



Rivista Italiana
di Medicina
Respiratoria
Anno XVII
Numero 62



MIDIA
EDIZIONI



Robert Horstink, Treviso 2011

PNEUMORAMA



Depositato presso AIFA in data 14/04/2011

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Seretide Diskus 50 microgrammi/ 100 microgrammi/dose di polvere per inalazione in contenitore monodose. Seretide Diskus 50 microgrammi/250 microgrammi/dose di polvere per inalazione in contenitore monodose.

Seretide Diskus 50 microgrammi/500 microgrammi/dose di polvere per inalazione in contenitore monodose.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA Ogni singola dose di Seretide fornisce: salmeterolo 50 microgrammi (come salmeterolo inalofoato) e fluticasone propionato 100, 250 o 500 microgrammi. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA Polvere per inalazione in contenitore monodose.

4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche **Asma** Seretide è indicato nel trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto di associazione (beta-2-agonista a lunga durata d'azione e corticosteroide per via inalatoria) è appropriato: - in pazienti che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con beta-2-agonisti a breve durata d'azione usati "al bisogno" oppure, - in pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con beta-2-agonisti a lunga durata d'azione. Nota: il dosaggio di Seretide 50 microgrammi/100 microgrammi non è appropriato per il trattamento dell'asma grave negli adulti e nei bambini. **Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)** Seretide è indicato per il trattamento sintomatico di pazienti con BPCO, con una FEV₁ <60% del normale previsto (pre-broncodilatatore) ed una storia di riacutizzazioni ripetute, che abbiano sintomi significativi nonostante la terapia regolare con broncodilatatori. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Seretide Diskus deve essere impiegato esclusivamente per uso inalatorio. I pazienti devono essere informati che Seretide Diskus deve essere assunto giornalmente, per ottenere il miglior beneficio, anche quando non presentano sintomi. I pazienti devono essere sottoposti ad una verifica medica regolare della loro condizione, in modo da garantire che il dosaggio assunto di Seretide rimanga ottimale e venga modificato solo su indicazione medica. **La dose deve corrispondere alla dose più bassa con la quale viene mantenuto un efficace controllo dei sintomi.**

Quando il controllo dei sintomi viene mantenuto con il dosaggio più basso della combinazione somministrato due volte al giorno, allora il passo successivo può comportare, a titolo di prova, la somministrazione del solo corticosteroide inalatorio. In alternativa, i pazienti che richiedano una terapia con un beta-2-agonista a lunga durata d'azione possono passare al trattamento con Seretide somministrato una volta al giorno se, a giudizio del medico, esso costituisca una terapia adeguata per mantenere il controllo della malattia. La mono-somministrazione giornaliera deve essere effettuata alla sera se il paziente ha precedenti di sintomi notturni ed al mattino qualora il paziente abbia precedenti di sintomi prevalentemente diurni. Deve essere prescritta la formulazione di Seretide contenente il dosaggio di fluticasone propionato appropriato per la gravità della patologia. Il medico che prescrive deve essere consapevole che, in pazienti con asma, il fluticasone propionato presenta la medesima efficacia ad una dose giornaliera pari a circa la metà di quella degli altri steroidi inalatori. Per esempio, 100 mcg di fluticasone propionato sono circa equivalenti a 200 mcg di beclometasone dipropionato (in formulazione con propellenti CFC) o budesonide. Se per un paziente si rende necessaria la somministrazione di dosaggi al di fuori di quelli consigliati, dovranno essere somministrate dosi appropriate di beta agonista e/o corticosteroide. **Dosi raccomandate** **Asma Adulti ed adolescenti dai 12 anni in su:** Una dose da 50 microgrammi di salmeterolo e 100 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno, oppure Una dose da 50 microgrammi di salmeterolo e 250 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno, oppure Una dose da 50 microgrammi di salmeterolo e 500 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno. In adulti o adolescenti con asma persistente moderata (definiti come pazienti con sintomi giornalieri, uso giornaliero del farmaco al bisogno per la risoluzione rapida dei sintomi e limitazione del flusso respiratorio da moderata a grave) per i quali è essenziale un raggiungimento rapido del controllo dell'asma, può essere presa in considerazione una terapia iniziale di mantenimento con Seretide per un breve periodo di prova. In questi casi, la dose iniziale raccomandata è di una inalazione di 50 microgrammi di salmeterolo e 100 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno. Una volta che sia stato raggiunto il controllo dell'asma, il trattamento deve essere riveduto valutando l'opportunità di ricondurre la terapia del paziente al trattamento con il solo corticosteroide inalatorio. E' importante tenere sotto controllo regolarmente il paziente una volta che si sia proceduto a ridurre la terapia all'impiego del solo corticosteroide inalatorio. Non è stato dimostrato un evidente beneficio in confronto alla sola terapia con fluticasone propionato somministrato per via inalatoria, impiegato come terapia iniziale di mantenimento, quando uno o due dei criteri di gravità sopra descritti non sono soddisfatti. In generale la terapia con corticosteroidi inalatori resta il trattamento di prima linea per la maggior parte dei pazienti. Seretide non è indicato per il trattamento iniziale dell'asma lieve. Il dosaggio di Seretide 50 microgrammi/100 microgrammi non è appropriato in adulti e bambini con asma grave; in pazienti con asma grave si raccomanda di stabilire il dosaggio appropriato di corticosteroide inalatorio prima di impiegare una qualsiasi associazione fissa. **Bambini dai 4 anni in su:** Una dose da 50 microgrammi di salmeterolo e 100 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno. Nei bambini la dose massima autorizzata di fluticasone propionato somministrato mediante Seretide

Diskus è di 100 mcg due volte al giorno. Non sono disponibili dati sull'uso di Seretide in bambini di età inferiore ai 4 anni. **BPCO Adulti:** Una dose di 50 microgrammi di salmeterolo e 500 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno. **Speciali gruppi di pazienti:** Non è necessario aggiustare la dose in pazienti anziani oppure nei pazienti con compromissione renale. Non vi sono dati disponibili sull'uso di Seretide in pazienti con compromissione epatica. Come impiegare il Diskus: L'apparecchio viene aperto ed attivato facendo scorrere la leva. Il boccalino viene quindi posto in bocca e le labbra chiuse intorno ad esso. La dose può quindi essere inalata e l'apparecchio chiuso. **4.3 Controindicazioni** Seretide è controindicato in pazienti con ipersensibilità (allergia) ad uno qualsiasi dei principi attivi o all'eccipiente (vedere paragrafo 6.1). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego** Il trattamento dell'asma deve essere eseguito normalmente sulla base di un programma graduale e la risposta del paziente deve essere controllata sia clinicamente che mediante test di funzionalità polmonare. Seretide Diskus non deve essere usato per il trattamento della broncodilatatoria acuta dell'asma per la quale è necessario un broncodilatatore a rapida insorgenza ed a breve durata d'azione. I pazienti devono essere avvertiti di avere sempre a disposizione il prodotto da usare per il sollievo dei sintomi durante un attacco acuto di asma. I pazienti non devono iniziare la terapia con Seretide durante un episodio di riacutizzazione dell'asma o se hanno un significativo peggioramento o un'asma che peggiora acutamente. Durante il trattamento con Seretide si possono verificare eventi indesiderati gravi correlati all'asma ed episodi di riacutizzazione. I pazienti debbono essere invitati a proseguire il trattamento ma devono essere informati di sottoporsi a controllo medico se i sintomi dell'asma rimangono non controllati o peggiorano dopo l'inizio della terapia con Seretide. L'aumento dell'uso di broncodilatatori a breve durata d'azione per il sollievo dei sintomi dell'asma è indice di un peggioramento del controllo dell'asma ed i pazienti devono essere sottoposti a controllo medico. Il peggioramento improvviso e progressivo del controllo dell'asma è potenzialmente pericoloso per la vita ed il paziente deve essere urgentemente visitato da un medico. Si deve prendere in considerazione la possibilità di aumentare la terapia corticosteroidea. Il paziente deve essere esaminato da un medico anche ogni volta che il dosaggio impiegato di Seretide non è stato in grado di fornire un adeguato controllo dell'asma. Una volta che i sintomi dell'asma siano controllati, si può prendere in considerazione l'opportunità di ridurre gradualmente la dose di Seretide. E' importante controllare regolarmente i pazienti dal momento in cui si inizia a ridurre il dosaggio del trattamento. Deve essere impiegata la minima dose efficace di Seretide (vedere paragrafo 4.2). Sia nei pazienti con asma che in quelli con BPCO, deve essere presa in considerazione la possibilità di somministrare una terapia corticosteroidea addizionale. Il trattamento con Seretide non deve essere interrotto bruscamente in pazienti con asma a causa del rischio che si verifichi una riacutizzazione. La terapia deve essere aggiustata, riducendo la dose sotto controllo medico. Anche nel caso dei pazienti con BPCO, l'interruzione della terapia può essere associata ad un peggioramento dei sintomi e deve essere eseguita sotto controllo medico. Come con tutti i farmaci inalatori contenenti corticosteroidi, Seretide deve essere somministrato con cautela a pazienti con tubercolosi polmonare. Raramente, a dosi terapeutiche elevate Seretide può causare aritmie cardiache ad esempio tachicardia sopraventricolare, extrasistoli e fibrillazione atriale, ed una lieve riduzione transitoria del potassio sierico. Pertanto Seretide deve essere usato con cautela in pazienti con gravi patologie cardiovascolari, anomalie del ritmo cardiaco, diabete mellito, tireotossicosi, ipokaliemia non corretta o pazienti predisposti ad avere bassi livelli sierici di potassio. Vi sono state segnalazioni molto rare di aumenti dei livelli della glicemia (vedere paragrafo 4.8) e ciò deve essere tenuto in considerazione quando si prescrive Seretide a pazienti con anamnesi di diabete mellito. Come con altre terapie inalatorie si può verificare broncospasmo paradossico con un immediato aumento del respiro affannoso dopo l'assunzione della dose. Si deve immediatamente sospendere la terapia con Seretide Diskus, verificare le condizioni del paziente ed istituire, se necessario, una terapia alternativa. Seretide contiene lattosio fino a 12,5 milligrammi per singola dose. Questa quantità normalmente non determina problemi in pazienti intolleranti al lattosio. In particolare, nei pazienti dove esiste motivo di supporre che la funzione surrenale sia compromessa da una precedente terapia steroidea sistemica, il passaggio alla terapia con Seretide deve essere effettuato con cautela. Con qualsiasi corticosteroide inalatorio si possono verificare effetti sistemici, particolarmente ad alte dosi prescritte per lunghi periodi di tempo. E' molto meno probabile che tali effetti si verifichino rispetto a quanto avviene con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono: sindrome di Cushing, aspetto Cushingoido, soppressione surrenale, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma. **E' importante quindi che il paziente sia sottoposto a controllo regolare e che la dose di corticosteroide inalatorio sia ridotta alla dose più bassa alla quale viene mantenuto un efficace controllo dell'asma.** Si raccomanda che l'altezza dei bambini che ricevono un trattamento prolungato con corticosteroide inalatorio venga controllata con regolarità. Il trattamento prolungato di pazienti con corticosteroidi inalatori ad alte dosi può dar luogo a soppressione surrenale e crisi surrenale acuta. Possono essere particolarmente a rischio bambini ed adolescenti di età inferiore ai 16 anni trattati con alte dosi di fluticasone propionato (tipicamente ≥ 1.000 mcg/die). Sono stati anche descritti casi molto rari di soppressione surrenale e crisi surrenale acuta con dosi di fluticasone propionato fra 500 e meno di 1.000 mcg. Situazioni che possono scatenare potenzialmente una crisi surrenale

acuta includono traumi, interventi chirurgici, infezioni o qualsiasi riduzione rapida del dosaggio. I sintomi di esordio sono tipicamente vaghi e possono includere anoressia, dolore addominale, perdita di peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, ipotensione, diminuzione del livello di coscienza, ipoglicemia e convulsioni. Deve essere presa in considerazione la necessità di effettuare una copertura addizionale con corticosteroide sistemico durante periodi di stress o in caso di chirurgia elettiva. I benefici della terapia inalatoria con fluticasone propionato devono minimizzare la necessità di ricorrere alla terapia corticosteroidica orale, tuttavia i pazienti trasferiti dalla terapia steroidea orale possono rimanere a rischio di compromessa funzionalità della riserva surrenale per un considerevole periodo di tempo. Possono anche essere a rischio i pazienti che hanno richiesto in passato la somministrazione di corticosteroidi ad alte dosi in situazione di emergenza. Tale possibilità di un'alterata funzionalità surrenale residua deve essere sempre tenuta presente nelle situazioni di emergenza ed in quelle considerate in grado di produrre stress; in tali casi deve essere considerata un'appropriata terapia corticosteroidica sistemica. Il grado di alterata funzionalità surrenale può richiedere la valutazione dello specialista prima di adottare procedure specifiche. Il ritonavir può aumentare notevolmente la concentrazione di fluticasone propionato nel plasma. Pertanto, l'impiego concomitante deve essere evitato, a meno che il beneficio potenziale per il paziente non superi il rischio del manifestarsi di effetti indesiderati sistemici dei corticosteroidi. Esiste anche un aumento del rischio di effetti indesiderati sistemici quando si somministrano contemporaneamente il fluticasone propionato con altri inibitori potenti del CYP3A (vedere paragrafo 4.5). Si è osservato un aumento delle segnalazioni di infezioni del tratto respiratorio inferiore (particolarmente polmonite e bronchite) sia nell'ambito dello studio TORCH, nei pazienti con BPCO che ricevevano Seretide 50/500 microgrammi due volte al giorno in confronto a placebo, sia nell'ambito degli studi SCO40043 e SCO100250 che mettevano a confronto la dose inferiore di Seretide 50/250 microgrammi, non approvata per l'indicazione BPCO, due volte al giorno, al solo salmeterolo 50 microgrammi due volte al giorno (vedere paragrafo 4.8 e 5.1). Una simile incidenza di polmonite nel gruppo Seretide è stata osservata in tutti gli studi. Nello studio TORCH, i pazienti più anziani, quelli con un indice di massa corporea più basso (<25 kg/m²) e i pazienti affetti da una forma molto grave della malattia (FEV₁<30% del normale previsto) erano in una condizione di maggior rischio di sviluppare polmonite, indipendentemente dal trattamento. I medici devono prestare particolare attenzione al possibile sviluppo di polmonite e di altre infezioni del tratto respiratorio inferiore in pazienti con BPCO dal momento che le manifestazioni cliniche di tali infezioni e delle riacutizzazioni della BPCO spesso si sovrappongono. Se un paziente con BPCO grave ha manifestato polmonite il trattamento con Seretide deve essere valutato nuovamente. I dati di un ampio studio clinico (il Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) suggerivano che i pazienti di etnia Afro-Americana fossero esposti ad un aumentato rischio di eventi gravi di tipo respiratorio o morte, quando trattati con salmeterolo rispetto a placebo (vedere paragrafo 5.1). Non è noto se ciò fosse dovuto a fattori farmacogenetici o ad altri fattori. I pazienti di origine nera-Africana oppure Afro-Caribica devono essere avvisati di proseguire il trattamento ma di sottoporsi a controllo medico se i sintomi dell'asma rimangono non controllati o peggiorano durante la terapia di Seretide. L'uso contemporaneo di ketoconazolo per via sistemica aumenta in modo significativo l'esposizione sistemica a salmeterolo. Questo può portare ad un aumento dell'incidenza di effetti sistemici (ad es. prolungamento dell'intervallo QTc e palpitazioni). Il trattamento contemporaneo con ketoconazolo o altri potenti inibitori del citocromo CYP3A4 deve perciò essere evitato a meno che i benefici superino il rischio potenzialmente aumentato di effetti indesiderati sistemici per il trattamento con salmeterolo (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione Devono essere evitati i beta-bloccanti selettivi e non selettivi, a meno che non sussistano ragioni che costringano al loro impiego. L'uso concomitante di altri farmaci che contengono beta-adrenergici può dar luogo ad un effetto potenzialmente additivo.

Fluticasone propionato In condizioni normali, si ottengono basse concentrazioni plasmatiche di fluticasone propionato a seguito di somministrazione per via inalatoria; ciò a causa dell'esteso metabolismo di primo passaggio e della elevata clearance sistemica mediati dal citocromo P450 3A4 nell'intestino e nel fegato. Pertanto, sono improbabili interazioni farmacologiche clinicamente significative, mediate dal fluticasone propionato. In uno studio di interazione con fluticasone propionato somministrato per via intranasale in volontari sani, il ritonavir, (un inibitore molto potente del citocromo P450 3A4) alla dose di 100 mg due volte al giorno ha aumentato di parecchie centinaia di volte la concentrazione plasmatica di fluticasone propionato, dando luogo a concentrazioni notevolmente ridotte del cortisolo sierico. Non sono disponibili informazioni circa questo tipo di interazione per il fluticasone propionato somministrato per via inalatoria, ma ci si aspetta un notevole aumento dei livelli plasmatici di fluticasone propionato. Sono stati segnalati casi di sindrome di Cushing e di soppressione surrenale. La somministrazione concomitante deve essere evitata a meno che i benefici attesi non superino l'aumento di rischio del manifestarsi di effetti indesiderati sistemici dei glucocorticoidi. In un piccolo studio condotto in volontari sani, il ketoconazolo, inibitore leggermente meno potente del CYP3A ha aumentato del 150% l'esposizione al fluticasone propionato dopo una inalazione singola. Ciò ha dato luogo a riduzione del cortisolo plasmatico superiore a quella che si osserva con il fluticasone propionato da solo. Ci si attende che anche il trattamento concomitante con altri potenti inibitori del CYP3A, come l'itraconazolo, dia luogo ad un aumento dell'esposizione sistemica al fluticasone propionato ed al rischio di effetti indesiderati sistemici. Si raccomanda cautela ed il trattamento a lungo termine con tali farmaci deve essere, se possibile, evitato.

Salmeterolo **Potenti inibitori del citocromo CYP3A4** La somministrazione concomitante di ketoconazolo (400 mg una volta al giorno per via orale) e di salmeterolo (50 microgrammi due volte al giorno per via inalatoria) in 15 soggetti sani per 7 giorni ha dato luogo ad un significativo incremento dell'esposizione di salmeterolo nel plasma (1,4 volte la C_{max} e 15 volte l'AUC). Ciò può portare ad un aumento dell'incidenza di altri effetti sistemici da trattamento con salmeterolo (ad es. prolungamento dell'intervallo QTc e palpitazioni) in confronto al trattamento con solo salmeterolo o solo ketoconazolo (vedere paragrafo 4.4). Non sono stati

notati effetti clinicamente significativi sulla pressione sanguigna, sulla frequenza cardiaca, sui livelli di glucosio e di potassio nel sangue. La somministrazione contemporanea di ketoconazolo non ha aumentato l'emivita di eliminazione di salmeterolo o aumentato l'accumulo di salmeterolo per dosi ripetute. La somministrazione concomitante di ketoconazolo deve essere evitata, a meno che i benefici superino il rischio potenzialmente aumentato di effetti indesiderati sistemici per il trattamento con salmeterolo. E' probabile che vi sia un analogo rischio di interazione con altri potenti inibitori del citocromo CYP3A4 (ad es. itraconazolo, telitromicina e ritonavir).

Moderati inibitori del citocromo CYP3A4 La somministrazione concomitante di eritromicina (500 mg tre volte al giorno per via orale) e di salmeterolo (50 microgrammi due volte al giorno per via inalatoria) in 15 soggetti sani per 6 giorni ha dato luogo ad un piccolo ma non statisticamente significativo aumento dell'esposizione a salmeterolo (1,4 volte la C_{max} e 1,2 volte l'AUC). La co-somministrazione di eritromicina non è stata associata a gravi effetti indesiderati.

4.6 Gravidanza ed allattamento Non ci sono dati sufficienti circa l'uso del salmeterolo e fluticasone propionato durante la gravidanza e l'allattamento nell'uomo per stabilirne i possibili effetti dannosi. In studi nell'animale sono state riscontrate anomalie fetali a seguito di somministrazione di beta-2 agonisti e glucocorticosteroidi (vedere paragrafo 5.3). La somministrazione di Seretide nelle donne in stato di gravidanza deve essere presa in considerazione solo nel caso in cui il beneficio atteso per la madre sia maggiore dei possibili rischi per il feto. Nel trattamento di donne in gravidanza deve essere impiegata la più bassa dose efficace di fluticasone propionato necessaria a mantenere un adeguato controllo dell'asma. Non sono disponibili dati sull'uso durante l'allattamento per l'uomo. Nei ratti, sia il salmeterolo che il fluticasone propionato sono escreti nel latte. La somministrazione di Seretide in donne che stanno allattando al seno deve essere presa in considerazione solo nel caso in cui il beneficio atteso per la madre sia maggiore dei possibili rischi per il bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati Poiché Seretide contiene salmeterolo e fluticasone propionato, la tipologia e la gravità delle reazioni avverse associate a ciascuno dei due componenti possono essere previste. Non si osserva incidenza di eventi avversi addizionali a seguito della somministrazione concomitante dei due composti. Di seguito sono riportati gli eventi avversi che sono stati associati con il salmeterolo/fluticasone propionato, elencati secondo la classificazione sistemica organica e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comuni (≥1/10), comuni (≥1/100, <1/10), non comuni (≥1/1.000, <1/100), rari (≥1/10.000, <1/1.000) e molto rari (<1/10.000). Gli eventi molto comuni, comuni e non comuni risultano dai dati degli studi clinici. L'incidenza nel braccio placebo non è stata presa in considerazione. Gli eventi molto rari sono risultanti dai dati di monitoraggio spontaneo successivo alla commercializzazione del farmaco.

Classificazione sistemica organica	Evento avverso	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Candidiasi della bocca e della gola Polmonite Bronchite	Comune Comune ^{1,3,5} Comune ^{1,3}
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità accompagnate dalle seguenti manifestazioni: Reazioni di ipersensibilità cutanea Angioedema (principalmente del viso ed edema dell'orofaringe), sintomi respiratori (dispnea e/o broncospasmo), reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico	Non comune Molto raro
Patologie endocrine	Sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenale, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea	Molto raro ⁴
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipkaliemia Iperglicemia	Comune ³ Molto raro ⁴
Disturbi psichiatrici	Ansia, disturbi del sonno e modifiche comportamentali, incluse iperattività e irritabilità (particolarmente nei bambini)	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Tremore	Molto comune ¹ Comune
Patologie dell'occhio	Cataratta, glaucoma	Molto raro ⁴
Patologie cardiache	Palpitazioni Tachicardia Aritmie cardiache (inclusa fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare ed extrasistoli)	Comune Non comune Molto raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Rinofaringite Irritazione della gola Raucedine/disfonia Sinusite Brocospasmo paradosso	Molto comune ^{2,3} Comune Comune Comune ^{1,3} Molto raro ⁴
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Contusioni	Comune ^{1,3}

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari Fratture traumatiche Artralgia Mialgia	Comune Comune ^{1,3} Molto raro Molto raro		
1. segnalato comunemente con il placebo. 2. segnalato molto comunemente con il placebo. 3. segnalato in uno studio in BPCO nell'arco di 3 anni. 4. vedere paragrafo 4.4. 5. vedere paragrafo 5.1.				
Descrizione delle reazioni avverse selezionate Sono stati segnalati gli effetti indesiderati farmacologici del trattamento con beta-2-agonisti, quali tremore, palpitazioni e cefalea, che tendono ad essere transitori ed a ridursi con la regolare terapia. A causa del componente fluticasone propionato in alcuni pazienti si possono verificare raucedine e candidiasi (mughetto) della bocca e della gola. La raucedine e la candidiasi possono essere ridotte risciacquando la bocca con acqua dopo l'uso di Seretide. La candidiasi sintomatica può essere trattata con terapia topica antifungina mentre si prosegue il trattamento con Seretide Diskus.				
Popolazione pediatrica I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, l'aspetto Cushingoide, la soppressione della funzione surrenale e il ritardo della crescita in bambini ed adolescenti (vedere paragrafo 4.4). I bambini possono anche riportare ansia, disturbi del sonno e modifiche comportamentali, incluse iperattività e irritabilità. 4.9 Sovradosaggio Dagli studi clinici condotti non sono disponibili dati circa il sovradosaggio con Seretide, tuttavia si riportano di seguito i dati disponibili sul sovradosaggio con entrambi i farmaci presi singolarmente. I segni ed i sintomi del sovradosaggio di salmeterolo sono tremore, cefalea e tachicardia. Gli antidoti preferiti sono i beta-bloccanti cardioselettivi che devono essere impiegati con cautela in pazienti con una storia di broncospasmo. Se la terapia con Seretide deve essere interrotta a causa di sovradosaggio della componente beta-agonista del farmaco, si deve prendere in considerazione la necessità di adottare un'appropriata terapia steroidea sostitutiva. Inoltre si può verificare ipokaliemia e deve essere presa in considerazione la somministrazione addizionale di potassio. Acuto: l'inalazione acuta di fluticasone propionato in dosi superiori a quelle raccomandate può condurre ad una soppressione temporanea della funzione surrenale. Ciò non richiede l'adozione di misure di emergenza in quanto la funzione surrenale viene recuperata in alcuni giorni come dimostrato dalle misurazioni del cortisolo plasmatico. Sovradosaggio cronico di fluticasone propionato somministrato per via inalatoria: fare riferimento al paragrafo 4.4: rischio di soppressione surrenale: può essere necessario il monitoraggio della riserva surrenale. In caso di sovradosaggio da fluticasone propionato, la terapia con Seretide può essere continuata ad un dosaggio idoneo al controllo dei sintomi.				
5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: adrenergici ed altri antiasmatici. Codice ATC: R03AK06. Studi clinici con Seretide nell'Asma Uno studio clinico della durata di 12 mesi (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), condotto in 3.416 pazienti adulti ed adolescenti con asma persistente, ha confrontato la sicurezza e l'efficacia di Seretide rispetto ad un corticosteroide inalatorio (Fluticasone propionato) impiegato da solo al fine di verificare il raggiungimento degli obiettivi di controllo dell'asma. Il dosaggio veniva innalzato ogni 12 settimane fino al raggiungimento del **Controllo Totale dell'asma oppure della più alta dose di farmaco consentita dallo studio. Lo studio GOAL ha dimostrato che un maggior numero di pazienti trattati con Seretide raggiungeva il controllo dell'asma rispetto ai pazienti trattati con il solo corticosteroide inalatorio e questo controllo veniva raggiunto con una dose inferiore di corticosteroide. Il Buon Controllo dell'asma veniva ottenuto più rapidamente con Seretide che con il solo corticosteroide inalatorio. Il tempo di trattamento necessario perché il 50% dei soggetti ottenessero la loro prima settimana di Buon Controllo era di 16 giorni per Seretide confrontato con 37 giorni per il gruppo trattato con corticosteroide inalatorio. Nel sottogruppo dei pazienti asmatici non precedentemente trattati con steroidi il tempo di trattamento necessario perché si ottenesse una settimana di Buon Controllo era di 16 giorni per Seretide confrontato con 23 giorni per il gruppo trattato con corticosteroide inalatorio. I risultati complessivi dello studio hanno dimostrato:				
Percentuale di Pazienti che hanno ottenuto il *Buon Controllo (WC) ed il **Controllo Totale (TC) dell'Asma in un periodo di 12 mesi				
Trattamento precedente allo studio	Salmeterolo/ FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Assenza di Corticosteroide inalatorio (solo beta-2-agonista a breve durata d'azione SABA)	78%	50%	70%	40%
Bassa dose di Corticosteroide inalatorio (≤500 mcg BeclometasoneDiPropionato o dose equivalente/die)	75%	44%	60%	28%
Dose media di Corticosteroide inalatorio (>500-1.000 mcg BeclometasoneDiPropionato o dose equivalente/die)	62%	29%	47%	16%
Risultati aggregati dei tre livelli di trattamento	71%	41%	59%	28%
*Buon Controllo dell'asma: presenza occasionale di sintomi o uso occasionale di SABA o funzione polmonare inferiore all'80% del previsto unitamente ad assenza di risvegli notturni, assenza di riacutizzazioni ed assenza di effetti indesiderati che obblighino ad una modifica della terapia.				
**Controllo Totale dell'asma: assenza di sintomi, assenza di uso di SABA, funzione polmonare superiore od uguale all'80% del previsto, assenza di risvegli notturni, assenza di riacutizzazioni ed assenza di effetti indesiderati che obblighino ad una modifica della terapia.				

I risultati di questo studio suggeriscono che Seretide 50/100 mcg due volte al giorno può essere preso in considerazione come terapia iniziale di mantenimento in pazienti con asma moderato persistente per i quali sia ritenuto essenziale un rapido controllo dell'asma (vedere paragrafo 4.2). Uno studio in doppio cieco,

randomizzato, per gruppi paralleli, condotto su 318 pazienti di età pari o superiore ai 18 anni, con asma persistente ha valutato la sicurezza e la tollerabilità della somministrazione di 2 inalazioni di Seretide due volte al giorno (raddoppio della dose) per la durata di due settimane. Lo studio ha dimostrato che il raddoppio delle inalazioni per ciascun dosaggio di Seretide per un periodo massimo di 14 giorni comporta un piccolo aumento dell'incidenza delle reazioni avverse correlate al beta-agonista (tremore, 1 paziente [1%] vs 0; palpitazioni, 6 pazienti [3%] vs 1 [<1%]; crampi muscolari, 6 pazienti [3%] vs 1 [<1%]; ed una incidenza simile delle reazioni avverse correlate al corticosteroide inalatorio (ad es., candidiasi orale, 6 pazienti [6%] vs 16 [8%]; raucedine, 2 pazienti [2%] vs 4 [2%]), quando confrontato con il dosaggio normale di una inalazione assunta due volte al giorno. Qualora il medico ritenga di voler adottare il raddoppio della dose in pazienti adulti che richiedano una terapia addizionale a breve termine (fino a 14 giorni) con corticosteroide inalatorio, deve essere preso in considerazione il piccolo aumento di reazioni avverse correlate al beta-agonista. **Studi Clinici con Seretide nella BPCO TORCH** è stato uno studio della durata di 3 anni, condotto per verificare l'effetto del trattamento con Seretide Diskus 50/500 mcg due volte al giorno, salmeterolo Diskus 50 mcg due volte al giorno, fluticasone propionato (FP) Diskus 500 mcg due volte al giorno o placebo sulla mortalità da tutte le cause in pazienti affetti da BPCO. I pazienti con BPCO con un FEV₁ basale <60% del normale previsto (prima dell'assunzione del broncodilatatore) sono stati randomizzati al trattamento farmacologico in doppio cieco. Durante lo studio era consentito ai pazienti di impiegare la loro normale terapia contro la BPCO ad eccezione di altri corticosteroidi inalatori, broncodilatatori a lunga durata d'azione e corticosteroidi sistemici a lungo termine. Per tutti i pazienti, indipendentemente dal fatto che avessero interrotto il farmaco in studio, è stato determinato lo stato di sopravvivenza a 3 anni. L'end-point primario era la riduzione della mortalità da tutte le cause a 3 anni per Seretide vs Placebo.

	Placebo N=1524	Salmeterolo 50 N=1521	FP 500 N=1534	Seretide 50/500 N=1533
Mortalità per tutte le cause a 3 anni				
Numero di decessi (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
"Hazard Ratio" vs Placebo (IC) valore di p	N/A	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 ¹
"Hazard Ratio" di Seretide 50/500 vs i singoli componenti (IC) valore di p	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A
1. Valore di P non significativo dopo aggiustamento per 2 analisi ad interim sul confronto primario di efficacia da un'analisi logaritmica stratificata per stato di abitudine al fumo.				

Si è osservata una tendenza verso un miglioramento della sopravvivenza in soggetti trattati con Seretide rispetto a quelli trattati con placebo nel periodo di 3 anni; tuttavia essa non ha raggiunto il livello di significatività statistica p≤0,05. La percentuale di pazienti che sono morti entro 3 anni per cause correlate alla BPCO era il 6,0% con placebo, il 6,1% con salmeterolo, il 6,9% con FP ed il 4,7% con Seretide. Il numero medio di riacutizzazioni per anno da moderate a gravi era ridotto in maniera significativa per Seretide in confronto a salmeterolo, FP e placebo (incidenza media nel gruppo Seretide 0,85 confrontata con 0,97 nel gruppo salmeterolo, 0,93 nel gruppo FP e 1,13 nel gruppo placebo). Ciò si traduce in una riduzione dell'incidenza delle riacutizzazioni da moderate a gravi del 25% (IC 95% da 19% a 31%; p<0,001) confrontata con placebo, del 12% confrontata con salmeterolo (IC 95% da 5% a 19%; p=0,002) e del 9% confrontata con FP (IC 95% da 1% a 16%; p=0,024). Salmeterolo e FP hanno ridotto significativamente l'incidenza delle riacutizzazioni rispetto a placebo, rispettivamente del 15% (IC 95% da 7% a 22%; p<0,001) e del 18% (IC 95% da 11% a 24%; p<0,001). La Qualità della Vita correlata alla salute, misurata con il St George Respiratory Questionnaire (SGRQ) era migliorata per tutti i trattamenti attivi rispetto al placebo. Il miglioramento medio nell'arco di tre anni per Seretide confrontato con placebo è stato di -3,1 unità (95% IC: da -4,1 a -2,1; p<0,001), confrontato con salmeterolo è stato di -2,2 unità (p<0,001) e confrontato con FP è stato di -1,2 unità (p=0,017). Una diminuzione di 4 unità viene considerata clinicamente rilevante. La probabilità stimata che la polmonite venga riportata come evento avverso nell'arco di 3 anni era il 12,3% con placebo, il 13,3% con salmeterolo, il 18,3% con FP ed il 19,6% con Seretide ("hazard ratio" per Seretide vs placebo: 1,64; IC 95% da 1,33 a 2,01; p<0,001). Non si è osservato un aumento nelle morti correlate a polmonite; i decessi durante il trattamento che sono stati aggiudicati come principalmente dovuti a polmonite erano 7 con placebo, 9 con salmeterolo, 13 con FP e 8 con Seretide. Non è stata osservata una differenza significativa nella probabilità di fratture ossee (5,1% con placebo, 5,1% con salmeterolo, 5,4% con FP e 6,3% con Seretide; l'hazard ratio per Seretide in confronto a placebo è: 1,22; 95% IC: da 0,87 a 1,72; p=0,248). Studi clinici controllati con placebo, della durata di 6 e 12 mesi, hanno dimostrato che l'uso regolare di Seretide 50/500 microgrammi migliora la funzionalità polmonare, riduce la dispnea e l'uso di farmaci per il controllo dei sintomi. Gli studi replicativi SCO4043 e SCO100250 randomizzati, in doppio cieco, per gruppi paralleli che hanno confrontato l'effetto di Seretide 50/250 microgrammi due volte al giorno (una dose non autorizzata per il trattamento della BPCO nell'Unione Europea) con salmeterolo 50 microgrammi due volte al giorno nella incidenza annuale di riacutizzazioni moderate/gravi in soggetti con BPCO con FEV₁ inferiore del 50% del normale previsto e un'anamnesi di riacutizzazioni. Le riacutizzazioni moderate/gravi erano definite come peggioramento dei sintomi che richiedevano un trattamento con corticosteroidi orali e/o antibiotici o ospedalizzazione del paziente. Gli studi avevano un periodo di run-in di 4 settimane durante il quale tutti i soggetti ricevevano in aperto salmeterolo/fluticasone propionato 50/250 per standardizzare la terapia farmacologica per la BPCO e

stabilizzare la malattia prima della randomizzazione al trattamento in cieco per il periodo di 52 settimane previsto dallo studio. I soggetti sono stati randomizzati nel rapporto 1:1 a salmeterolo/fluticasone propionato 50/250 (totale ITT n=776) o salmeterolo (totale ITT n=778). Prima del periodo di run-in, i soggetti hanno sospeso l'uso dei trattamenti precedenti per la BPCO eccetto i broncodilatatori a breve durata d'azione. Durante il periodo di trattamento non era permesso l'uso contemporaneo di broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione (beta₂-agonisti e anticolinergici), prodotti di combinazione ipratropio/salbutamolo, beta₂-agonisti orali e preparazioni a base di teofillina. Era permesso l'uso di corticosteroidi orali e antibiotici per il trattamento acuto delle riacutizzazioni di BPCO in base a specifiche linee guida d'uso. I soggetti hanno utilizzato il salbutamolo al bisogno nel corso degli studi. I risultati di entrambi gli studi hanno mostrato che il trattamento con Seretide 50/250 ha comportato una incidenza annuale di riacutizzazioni di BPCO moderate/gravi significativamente inferiore a salmeterolo (SCO40043; 1,06 e 1,53 per soggetto all'anno, rispettivamente, rapporto di incidenza di 0,70; 95% IC: da 0,58 a 0,83; p<0,001; SCO100250: 1,10 e 1,59 per soggetto all'anno, rispettivamente, rapporto di incidenza di 0,70; 95% IC: da 0,58 a 0,83; p<0,001). Le evidenze ottenute dagli endpoint secondari di efficacia (tempo alla prima riacutizzazione moderata/grave, incidenza annuale di riacutizzazioni che richiedevano corticosteroidi orali, e FEV₁ mattutino (AM) pre-dosaggio) erano in modo significativo a favore di Seretide 50/250 microgrammi due volte al giorno rispetto a salmeterolo. I profili degli eventi avversi sono stati simili con l'eccezione di una incidenza maggiore di polmoniti e di effetti collaterali locali noti (candidiasi e disofonia) nel gruppo trattato con Seretide 50/250 microgrammi due volte al giorno in confronto al gruppo trattato con salmeterolo. Gli eventi correlati alla polmonite sono stati riportati per 55 soggetti (7%) nel gruppo trattato con Seretide 50/250 microgrammi due volte al giorno e per 25 soggetti (3%) nel gruppo trattato con salmeterolo. L'aumentata incidenza di polmoniti riportata con Seretide 50/250 microgrammi due volte al giorno sembra essere di grandezza simile a quella riportata a seguito del trattamento con Seretide 50/500 microgrammi due volte al giorno nello studio TORCH. Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART) SMART era uno studio condotto negli USA (multi-centrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per gruppi paralleli, della durata di 28 settimane) che ha randomizzato 13.176 pazienti al trattamento con salmeterolo (50 mcg due volte al giorno) e 13.179 pazienti con placebo, in aggiunta alla normale terapia antiasmatica di ciascun paziente. I pazienti venivano arruolati se di età uguale o superiore a 12 anni, affetti da asma e se usavano al momento dell'arruolamento farmaci per il trattamento dell'asma (ma non un Beta Agonista a Lunga Durata d'Azione, LABA). Al momento dell'ingresso nello studio veniva registrato l'impiego basale di corticosteroidi inalatori, sebbene il loro uso non fosse richiesto nello studio. L'endpoint primario dello studio SMART era il numero combinato di morti correlate ad eventi respiratori e di eventi respiratori che mettevano a rischio la vita. Risultati principali dello studio SMART: endpoint primario

Gruppi di pazienti	Numero di eventi correlati all'endpoint primario/numero di pazienti		Rischio relativo (intervallo di confidenza 95%)
	salmeterolo	Placebo	
Tutti i pazienti	50/13.176	36/13.179	1,40 (0,91-2,14)
Pazienti in trattamento con steroidi inalatori	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66-2,23)
Pazienti non in trattamento con steroidi inalatori	27/7.049	17/7.041	1,60 (0,87-2,93)
Pazienti Afro-Americani	20/2.366	5/2.319	4,10 (1,54-10,90)
(Il rischio in carattere grassetto è statisticamente significativo al livello di confidenza del 95%)			

Risultati principali dello studio SMART suddivisi per impiego di steroidi inalatori al basale: endpoint secondari

	Numero di eventi correlati all'endpoint secondario/ numero di pazienti		Rischio relativo (intervallo di confidenza 95%)
	salmeterolo	Placebo	
Casi di morte correlati a fenomeni di natura respiratoria			
Pazienti in trattamento con steroidi inalatori	10/6.127	5/6.138	2,01 (0,69-5,86)
Pazienti non in trattamento con steroidi inalatori	14/7.049	6/7.041	2,28 (0,88-5,94)
Numero combinato di morti correlate all'asma o di eventi pericolosi per la vita			
Pazienti in trattamento con steroidi inalatori	16/6.127	13/6.138	1,24 (0,60-2,58)
Pazienti non in trattamento con steroidi inalatori	21/7.049	9/7.041	2,39 (1,10-5,22)
Casi di morte correlati all'asma			
Pazienti in trattamento con steroidi inalatori	4/6.127	3/6.138	1,35 (0,30-6,04)
Pazienti non in trattamento con steroidi inalatori	9/7.049	0/7.041	*

(*non è stato possibile calcolare il rischio a causa dell'assenza di eventi nel gruppo con placebo. Il rischio in carattere grassetto è statisticamente significativo al livello di confidenza del 95%. Gli endpoint secondari riportati nella tabella di cui sopra hanno raggiunto la significatività statistica nell'intera popolazione). Gli endpoint secondari combinati di morti per tutte le cause o eventi pericolosi per la vita, morti dovute a tutte le cause o ospedalizzazioni dovute a tutte le cause

non hanno raggiunto la significatività statistica nell'intera popolazione. **Meccanismo di azione:** Seretide contiene salmeterolo e fluticasone propionato che hanno differenti meccanismi di azione. Di seguito viene discusso il rispettivo meccanismo di azione di entrambi i farmaci: **Salmeterolo:** Il salmeterolo è un agonista selettivo dei beta₂-adrenocettori a lunga durata di azione (12 ore) dotato di una lunga catena laterale che si lega all'esosito del recettore. Il salmeterolo produce una broncodilatazione di più lunga durata, fino a 12 ore, rispetto a quella ottenuta con le dosi raccomandate dei beta₂-agonisti convenzionali a breve durata di azione. **Fluticasone propionato:** Il fluticasone propionato, somministrato per via inalatoria, alle dosi raccomandate è dotato di attività antinfiammatoria glucocorticoidica a livello del polmone, con conseguente riduzione dei sintomi e delle esacerbazioni dell'asma, senza gli effetti indesiderati osservati a seguito della somministrazione sistemica dei corticosteroidi. **5.2 Proprietà farmacocinetiche** La farmacocinetica di salmeterolo e fluticasone propionato somministrati contemporaneamente per via inalatoria è simile a quella di ciascuno dei due composti somministrati separatamente. Pertanto ai fini delle valutazioni di farmacocinetica ciascuno dei due componenti può essere considerato separatamente. **Salmeterolo:** Il salmeterolo agisce localmente nel polmone e pertanto i livelli plasmatici non sono indicativi dell'effetto terapeutico. Inoltre sono disponibili solo dati limitati sulla farmacocinetica del salmeterolo in conseguenza della difficoltà tecnica di analizzare il farmaco nel plasma causata dalle basse concentrazioni plasmatiche che si riscontrano alle dosi terapeutiche somministrate per via inalatoria (circa 200 picogrammi/ml o meno). **Fluticasone propionato:** La biodisponibilità assoluta di una dose singola di fluticasone propionato somministrato per via inalatoria in volontari sani varia approssimativamente fra il 5 e l'11% della dose nominale in base al tipo di erogatore impiegato per l'inalazione. Nei pazienti asmatici o con BPCO è stato osservato un livello inferiore di esposizione sistemica al fluticasone propionato somministrato per via inalatoria. L'assorbimento sistemico si verifica principalmente attraverso i polmoni ed è inizialmente rapido, quindi prolungato. La rimanente porzione della dose inalata può essere ingerita ma contribuisce in modo irrilevante all'esposizione sistemica a causa della bassa solubilità in acqua e del metabolismo pre-sistemico, con una disponibilità orale inferiore all'1%. Si verifica un incremento lineare nell'esposizione sistemica in rapporto all'aumento della dose inalata. La distribuzione del fluticasone propionato è caratterizzata da un'elevata clearance plasmatica (1150 ml/min), un ampio volume di distribuzione allo stato stazionario (circa 300 l) ed un'emivita finale di circa 8 ore. Il legame con le proteine plasmatiche è del 91%. Il fluticasone propionato viene eliminato molto rapidamente dalla circolazione sistemica, principalmente mediante metabolismo in un composto acido carbossilico inattivo, ad opera dell'enzima CYP3A4 del sistema del citocromo P450. Sono stati rilevati nelle feci altri metaboliti non identificati. La clearance renale del fluticasone propionato è trascurabile. Meno del 5% della dose viene eliminata nelle urine, principalmente come metaboliti. La porzione principale della dose viene escreta con le feci sotto forma di metaboliti e di farmaco immutato. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** Negli studi sull'animale in cui il salmeterolo xinafoato ed il fluticasone propionato sono stati somministrati separatamente, i soli elementi di rilievo per la salute umana erano gli effetti associati ad azioni farmacologiche eccessive. Negli studi sulla riproduzione animale, i glucocorticoidi hanno mostrato di indurre malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia questi risultati sperimentali nell'animale non sembrano avere rilevanza per quanto riguarda la somministrazione nell'uomo alle dosi raccomandate. Gli studi nell'animale con salmeterolo xinafoato hanno dato luogo a tossicità embriofetale solo ad alti livelli di esposizione. A seguito della co-somministrazione in ratti, a dosi associate all'induzione da parte dei glucocorticoidi di anomalie note, si è osservato l'aumento dell'incidenza di trasposizione dell'arteria ombelicale e di incompleta ossificazione dell'osso occipitale. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE** **6.1 Elenco degli eccipienti** Lattosio monoidrato (che contiene proteine del latte). **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 18 mesi. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** La polvere per inalazione è contenuta in blister costituiti da una base preformata di PVC, coperta da alluminio laminato pelabile. La striscia a nastro è contenuta in un apparecchio plastico prestampato. Gli apparecchi in materiale plastico sono disponibili in scatole di cartone che contengono
1 Diskus da 28 dosi
oppure
1 Diskus da 60 dosi
oppure
2 Diskus da 60 dosi
oppure
3 Diskus da 60 dosi
oppure
10 Diskus da 60 dosi
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** Il Diskus eroga una polvere che viene inalata nei polmoni. Un contatore di dosi sul Diskus indica il numero di dosi rimaste. Per le istruzioni dettagliate per l'uso vedere il Foglio Illustrativo per il paziente. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 - Verona. **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
SERETIDE DISKUS 50/100: 1 inalatore 28 dosi A.I.C.: 034371017/M
1 inalatore 60 dosi A.I.C.: 034371043/M
3 inalatori 60 dosi A.I.C.: 034371070/M
SERETIDE DISKUS 50/250: 1 inalatore 28 dosi A.I.C.: 034371029/M
1 inalatore 60 dosi A.I.C.: 034371056/M
3 inalatori 60 dosi A.I.C.: 034371082/M
SERETIDE DISKUS 50/500: 1 inalatore 28 dosi A.I.C.: 034371031/M
1 inalatore 60 dosi A.I.C.: 034371068/M
3 inalatori 60 dosi A.I.C.: 034371094/M **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** 29 luglio 1999/Maggio 2010. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** 29 Maggio 2010.
SERETIDE DISKUS 50/100 60 dosi - 41,22 € - SSN, Classe A
SERETIDE DISKUS 50/250 60 dosi - 57,75 € - SSN, Classe A
SERETIDE DISKUS 50/500 60 dosi - 75,59 € - SSN, Classe A
Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche imposte autoritariamente dall'Autorità Sanitaria competente.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Seretide 25 microgrammi/50 microgrammi/dose sospensione pressurizzata per inalazione. Seretide 25 microgrammi/125 microgrammi/dose sospensione pressurizzata per inalazione. Seretide 25 microgrammi/250 microgrammi/dose sospensione pressurizzata per inalazione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA Ciascuna erogazione di Seretide fornisce: salmeterolo 25 microgrammi (come salmeterolo xinafoato) e fluticasone propionato 50, 125 o 250 microgrammi (erogati dalla valvola dosatrice). Ciò equivale a 21 microgrammi di salmeterolo e 44, 110 o 220 microgrammi di fluticasone propionato erogati dall'inalatore (dose erogata). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA Sospensione pressurizzata per inalazione. Il contenitore contiene una sospensione di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche Seretide è indicato nel trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto di associazione (beta-2-agonista a lunga durata d'azione e corticosteroide per via inalatoria) è appropriato: - in pazienti che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con beta-2-agonisti a breve durata d'azione usati "al bisogno" oppure, - in pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con beta-2-agonisti a lunga durata d'azione.
4.2 Posologia e modo di somministrazione Seretide deve essere impiegato esclusivamente per uso inalatorio. I pazienti devono essere informati che l'assunzione giornaliera della terapia con Seretide, al fine di ricavarne il miglior beneficio, è necessaria anche quando essi non presentano sintomi. I pazienti devono essere sottoposti ad una verifica medica regolare della loro condizione, in modo da garantire che il dosaggio assunto di Seretide rimanga ottimale e venga modificato solo su indicazione medica. **La dose deve corrispondere alla dose più bassa con la quale viene mantenuto un efficace controllo dei sintomi. Quando il controllo dei sintomi viene mantenuto con il dosaggio più basso della combinazione somministrata due volte al giorno, allora il passo successivo può comportare, a titolo di prova, la somministrazione del solo corticosteroide inalatorio.** In alternativa, i pazienti che richiedano una terapia con un beta-2-agonista a lunga durata d'azione possono passare al trattamento con Seretide somministrato una volta al giorno se, a giudizio del medico, esso costituisca una terapia adeguata per mantenere il controllo della malattia. La mono-somministrazione giornaliera deve essere effettuata alla sera se il paziente ha precedenti di sintomi notturni ed al mattino qualora il paziente abbia precedenti di sintomi prevalentemente diurni. Deve essere prescritta la dose di Seretide contenente il dosaggio di fluticasone propionato appropriato per la gravità della patologia. Nota: il dosaggio di Seretide 25 microgrammi/50 microgrammi (25 microgrammi di salmeterolo e 50 microgrammi di fluticasone propionato) non è appropriato per il trattamento dell'asma grave nei bambini e negli adulti. Il medico che prescrive deve essere consapevole che, in pazienti con asma, il fluticasone propionato presenta la medesima efficacia ad una dose giornaliera pari a circa la metà di quella degli altri steroidi inalatori. Per esempio, 100 mcg di fluticasone propionato sono circa equivalenti a 200 mcg di beclometasone dipropionato (in formulazione con propellenti CFC) o budesonide. Se per un paziente si rende necessaria la somministrazione di dosaggi al di fuori di quelli consigliati, dovranno essere somministrate dosi appropriate di beta agonista e/o corticosteroide.
Dosi raccomandate: Adulti ed adolescenti dai 12 anni di età in poi: Due inalazioni (25 microgrammi di salmeterolo e 50 microgrammi di fluticasone propionato) due volte al giorno, oppure Due inalazioni (25 microgrammi di salmeterolo e 125 microgrammi di fluticasone propionato) due volte al giorno, oppure Due inalazioni (25 microgrammi di salmeterolo e 250 microgrammi di fluticasone propionato) due volte al giorno. In adulti o adolescenti con asma persistente moderata (definiti come pazienti con sintomi giornalieri, uso giornaliero del farmaco al bisogno per la risoluzione rapida dei sintomi e limitazione del flusso respiratorio da moderata a grave) per i quali è essenziale un raggiungimento rapido del controllo dell'asma, può essere presa in considerazione una terapia iniziale di mantenimento con Seretide per un breve periodo di prova. In questi casi, la dose iniziale raccomandata è di due inalazioni di 25 microgrammi di salmeterolo e 50 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno. Una volta che sia stato raggiunto il controllo dell'asma, il trattamento deve essere riveduto valutando l'opportunità di ricondurre la terapia del paziente al trattamento con il solo corticosteroide inalatorio. E' importante tenere sotto controllo regolarmente il paziente una volta che si sia proceduto a ridurre la terapia all'impiego del solo corticosteroide inalatorio. Non è stato dimostrato un evidente beneficio in confronto alla sola terapia con fluticasone propionato somministrato per via inalatoria, impiegato come terapia iniziale di mantenimento, quando uno o due dei criteri di gravità sopra descritti non sono soddisfatti. In generale la terapia con corticosteroidi inalatori resta il trattamento di prima linea per la maggior parte dei pazienti. Seretide non è indicato per il trattamento iniziale dell'asma lieve. Il dosaggio di Seretide 25 microgrammi/50 microgrammi non è appropriato in adulti e bambini con asma grave: in pazienti con asma grave si raccomanda di stabilire il dosaggio appropriato di corticosteroide inalatorio prima di impiegare una qualsiasi associazione fissa. Bambini di età pari o superiore ai 4 anni: Due inalazioni (25 microgrammi di salmeterolo e 50 microgrammi di fluticasone propionato) due volte al giorno. Nei bambini la dose massima autorizzata di

fluticasone propionato somministrato mediante Seretide sospensione pressurizzata per inalazione è di 100 mcg due volte al giorno. Non esistono dati disponibili relativi all'uso di Seretide sospensione pressurizzata per inalazione in bambini di età inferiore a 4 anni. I bambini di età inferiore a 12 anni possono avere delle difficoltà nel sincronizzare l'uso dell'erogatore aerosol con l'ispirazione del fiato. E' raccomandato l'impiego di un apparecchio distanziatore con Seretide sospensione pressurizzata per inalazione nei pazienti che hanno o è probabile che abbiano difficoltà nel coordinare l'uso dell'erogatore con l'ispirazione. Uno studio clinico recente ha dimostrato che pazienti pediatrici che usavano l'apparecchio distanziatore raggiungevano un'esposizione simile a quella degli adulti che non usavano l'apparecchio distanziatore e ai pazienti pediatrici che usavano Seretide diskus; ciò conferma che gli apparecchi distanziatori compensano la non adeguata tecnica inalatoria (vedere paragrafo 5.2). Possono essere impiegati gli apparecchi distanziatori Volumatic o Aerochamber Plus (secondo le raccomandazioni nazionali). Sono disponibili dati limitati che dimostrano un aumento dell'esposizione sistemica quando viene impiegato l'apparecchio distanziatore Aerochamber Plus rispetto a quando viene impiegato l'apparecchio distanziatore Volumatic (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono ricevere un'adeguata istruzione per l'uso appropriato e la manutenzione del proprio inalatore e del distanziatore; inoltre la loro tecnica di inalazione deve essere controllata per assicurare una distribuzione ottimale del farmaco inalato ai polmoni. **I pazienti devono continuare ad impiegare il medesimo tipo di apparecchio distanziatore in quanto passare dall'uso di un apparecchio distanziatore all'altro può dar luogo a modifiche della dose distribuita ai polmoni (vedere paragrafo 4.4).** Ogniqualvolta venga introdotto in uso un apparecchio inalatore o ne venga adottato un altro, si deve rivalutare la minima dose efficace che deve essere impiegata per il paziente. Speciali gruppi di pazienti: Non è necessario aggiustare la dose in pazienti anziani oppure nei pazienti con compromessa funzionalità renale. Non vi sono dati disponibili sull'uso di Seretide in pazienti con compromessa funzionalità epatica. Istruzioni per l'uso: I pazienti devono ricevere adeguate istruzioni per un uso appropriato dell'inalatore (vedere il Foglio illustrativo per il paziente). Durante l'inalazione il paziente deve preferibilmente stare in posizione eretta o seduto. L'inalatore è stato progettato per un impiego in posizione verticale. Verifica del funzionamento dell'inalatore: Prima di utilizzare per la prima volta l'inalatore togliere il cappuccio protettivo del bocaglio stringendolo leggermente ai lati, agitare energicamente l'inalatore, tenere l'inalatore tra le dita e il pollice con il pollice alla base, sotto il bocaglio, quindi effettuare spruzzi nell'aria fino a che il contatore indica il numero 120, per accertarsi che funzioni. L'inalatore deve essere agitato immediatamente prima di effettuare ciascuno spruzzo. Qualora l'inalatore non sia stato utilizzato da una settimana o più, togliere il cappuccio protettivo del bocaglio, agitare energicamente l'inalatore ed effettuare due spruzzi nell'aria. Ogni volta che l'inalatore viene attivato il contatore di dosi diminuirà di una unità. Uso dell'inalatore: 1. Il paziente deve rimuovere il coperchio del bocaglio premendo delicatamente i lati del coperchio. 2. Il paziente deve controllare l'interno e l'esterno dell'inalatore, compreso il bocaglio, per verificare l'assenza di corpi staccati. 3. Il paziente deve agitare bene l'inalatore per assicurarsi di rimuovere qualsiasi corpo staccato e che il contenuto dell'inalatore sia miscelato in modo uniforme. 4. Il paziente deve tenere l'inalatore in posizione verticale fra il pollice e l'indice (il pollice deve appoggiare sulla base dell'inalatore, sotto il bocaglio). 5. Il paziente deve espirare completamente e porre il bocaglio in bocca in mezzo ai denti e chiudervi le labbra intorno. Non si deve mordere il bocaglio. 6. Immediatamente dopo aver iniziato ad inspirare attraverso l'inalatore con la bocca, il paziente deve premere con fermezza la parte superiore dell'inalatore per rilasciare Seretide continuando ad inspirare costantemente e profondamente. 7. Trattando il respiro, il paziente deve togliere l'inalatore dalla bocca e sollevare il dito dalla parte superiore dell'inalatore. Continuare a trattenere il respiro il più a lungo possibile. 8. Per assumere una seconda inalazione, il paziente deve tenere l'inalatore in posizione verticale e deve attendere circa mezzo minuto prima di ripetere le operazioni da 3 a 7. 9. Il paziente deve rimettere immediatamente il coperchio del bocaglio nella posizione corretta premendo con fermezza e facendolo scattare. Non è richiesta una pressione eccessiva, e il coperchio si posizionerà con uno scatto. **IMPORTANTE** Il paziente non deve effettuare in maniera affrettata le fasi 5, 6 e 7. E' importante che il paziente inizi ad inspirare il più lentamente possibile immediatamente prima di premere l'inalatore. Per le prime volte il paziente deve esercitarsi di fronte ad uno specchio. Se osserva una "nebbiolina" che proviene dalla parte superiore o dai lati dell'inalatore deve ripetere l'operazione partendo dalla fase 2. E' necessario che il paziente si procuri una nuova confezione di medicinale quando il contatore di dosi mostra il numero 020. Il contatore si fermerà sullo 000 quando tutte le dosi previste siano state impiegate. Sostituire l'inalatore quando il contatore di dosi presenta il numero 000. Non tentare mai di alterare il numero delle dosi riportate nel contatore o di staccare il contatore dal contenitore metallico. Il contatore non può essere riportato nella posizione iniziale ed è connesso in maniera permanente al contenitore metallico. Pulizia dell'inalatore: L'inalatore deve essere pulito almeno una volta alla settimana. 1. Rimuovere il cappuccio protettivo del bocaglio. 2. Non rimuovere il contenitore metallico dall'inalatore in materiale plastico. 3. Asciugare l'interno e l'esterno del bocaglio e dell'inalatore plastico con un panno o con un tessuto asciutto. 4. Rimettere il coperchio protettivo sul bocaglio nella posizione corretta. Non è richiesta una pressione eccessiva, e il coperchio si posizionerà con

uno scatto. **NON IMMERGERE IL CONTENITORE METALLICO NELL'ACQUA**

4.3 Controindicazioni Seretide è controindicato in pazienti con ipersensibilità ad uno dei principi attivi o all'eccezione. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego** Il trattamento dell'asma deve essere eseguito normalmente sulla base di un programma graduale e la risposta del paziente deve essere controllata sia clinicamente che mediante test di funzionalità polmonare. Seretide non deve essere usato per il trattamento della sintomatologia acuta dell'asma per la quale è necessario un broncodilatatore a rapida insorgenza ed a breve durata d'azione. I pazienti devono essere avvertiti di avere sempre a disposizione il loro medicinale da impiegare per la risoluzione di un attacco acuto di asma. I pazienti non devono iniziare la terapia con Seretide durante un episodio di riacutizzazione dell'asma o se hanno un significativo peggioramento o un asma che peggiora acutamente. Durante il trattamento con Seretide si possono verificare eventi indesiderati gravi correlati all'asma ed episodi di riacutizzazione. I pazienti debbono essere invitati a proseguire il trattamento ma devono essere informati di sottoporsi a controllo medico se i sintomi dell'asma rimangono non controllati o peggiorano dopo l'inizio della terapia con Seretide. L'aumento dell'uso di broncodilatatori a breve durata d'azione per il sollievo dei sintomi dell'asma è indice di un peggioramento del controllo dell'asma ed i pazienti devono essere sottoposti a controllo medico. Il peggioramento improvviso e progressivo del controllo dell'asma è potenzialmente pericoloso per la vita ed il paziente deve essere urgentemente visitato da un medico. Si deve prendere in considerazione la possibilità di aumentare la terapia corticosteroidica. Il paziente deve essere esaminato da un medico anche ogni volta che il dosaggio impiegato di Seretide non sia stato in grado di fornire un adeguato controllo dell'asma. Deve essere presa in considerazione la possibilità di somministrare una terapia corticosteroidica addizionale. Una volta che i sintomi dell'asma siano controllati, si può prendere in considerazione l'opportunità di ridurre gradualmente la dose di Seretide. È importante controllare regolarmente i pazienti dal momento in cui si inizia a ridurre il dosaggio del trattamento. Deve essere impiegata la minima dose efficace di Seretide (vedere paragrafo 4.2). Il trattamento con Seretide non deve essere interrotto bruscamente. Come con tutti i farmaci inalatori contenenti corticosteroidi, Seretide deve essere somministrato con cautela a pazienti con tubercolosi polmonare. Raramente, a dosi terapeutiche elevate Seretide può causare aritmie cardiache ad esempio tachicardia sopraventricolare, extrasistoli e fibrillazione atriale, ed una lieve riduzione transitoria del potassio sierico. Pertanto Seretide deve essere usato con cautela in pazienti con gravi patologie cardiovascolari, anomalie del ritmo cardiaco, diabete mellito, tireotossicosi, ipokaliemia non corretta o pazienti predisposti ad avere bassi livelli sierici di potassio. Vi sono state segnalazioni molto rare di aumenti dei livelli della glicemia (vedere paragrafo 4.8) e ciò deve essere tenuto in considerazione quando si prescrive Seretide a pazienti con anamnesi di diabete mellito. Come con altre terapie inalatorie si può verificare broncospasmo paradossico con un immediato aumento del respiro affannoso dopo l'assunzione della dose. Si deve immediatamente sospendere la terapia con Seretide, verificare le condizioni del paziente ed istituire, se necessario, una terapia alternativa. In particolare nei pazienti dove esiste motivo di supporre che la funzione surrenale sia compromessa da una precedente terapia steroidea sistemica, il passaggio alla terapia con Seretide deve essere effettuato con cautela. Con qualsiasi corticosteroide inalatorio si possono verificare effetti sistemici, particolarmente ad alte dosi prescritte per lunghi periodi di tempo. E' molto meno probabile che tali effetti si verifichino rispetto a quanto avviene con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono: sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenale, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma. **E' importante quindi che il paziente sia sottoposto a controllo regolare e che la dose di corticosteroide inalatorio sia ridotta alla dose più bassa alla quale viene mantenuto un efficace controllo dell'asma.** Si raccomanda che l'altezza dei bambini che ricevono un trattamento prolungato con corticosteroide inalatorio venga controllata con regolarità. Il trattamento prolungato di pazienti con corticosteroidi inalatori ad alte dosi può dar luogo a soppressione surrenale e crisi surrenale acute. Possono essere particolarmente a rischio bambini ed adolescenti di età inferiore ai 16 anni trattati con alte dosi di fluticasone (tipicamente ≥ 1.000 mcg/die). Sono stati anche descritti casi molto rari di soppressione surrenale e crisi surrenale acute con dosi di fluticasone propionato fra 500 e meno di 1.000 mcg. Situazioni che possono scatenare potenzialmente una crisi surrenale acute includono: traumi, interventi chirurgici, infezioni o qualsiasi riduzione rapida del dosaggio. I sintomi di esordio sono tipicamente vaghi e possono includere: anoressia, dolore addominale, perdita di peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, ipotensione, diminuzione del livello di coscienza, ipoglicemia e convulsioni. Deve essere presa in considerazione la necessità di effettuare una copertura addizionale con corticosteroide sistemico durante periodi di stress o in caso di chirurgia elettiva. L'assorbimento sistemico del salmeterolo e del fluticasone propionato avviene in massima parte attraverso i polmoni. Dal momento che l'impiego di un apparecchio distanziatore con un inalatore pre-dosato può aumentare la distribuzione del farmaco ai polmoni, si deve considerare che ciò può condurre potenzialmente ad un aumento del rischio che si verifichino effetti indesiderati sistemici. Dati di farmacocinetica per dose singola hanno dimostrato che l'esposizione sistemica al salmeterolo ed al fluticasone propionato può aumentare fino a due volte quando venga impiegato con Seretide l'apparecchio distanziatore Aerochamber Plus, rispetto a quando venga impiegato l'apparecchio distanziatore Volumatic. I benefici della terapia inalatoria con fluticasone propionato devono minimizzare la necessità di ricorrere alla terapia corticosteroidica orale, tuttavia i pazienti trasferiti dalla terapia steroidea orale possono rimanere a rischio di compromessa funzionalità della riserva surrenale per un considerevole periodo di tempo. Possono anche essere a rischio i pazienti che hanno richiesto in passato la somministrazione di corticosteroidi ad alte dosi in situazione di emergenza. Tale possibilità di un'alterata funzionalità surrenale residua deve essere sempre tenuta presente nelle situazioni di emergenza ed in quelle considerate in grado di produrre stress; in tali casi deve essere considerata un'appropriata terapia corticosteroidica. Il grado di alterata funzionalità surrenale può richiedere la

valutazione dello specialista prima di adottare procedure specifiche. Il risonar può aumentare notevolmente la concentrazione di fluticasone propionato nel plasma. Pertanto, l'impiego concomitante deve essere evitato, a meno che il beneficio potenziale per il paziente non superi il rischio del manifestarsi di effetti indesiderati sistemici dei corticosteroidi. Esiste anche un aumento del rischio di effetti indesiderati sistemici quando si somministrano contemporaneamente il fluticasone propionato con altri inibitori potenti del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5). Nell'ambito di uno studio della durata di 3 anni, condotto in pazienti con Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) che ricevevano Seretide in confronto a placebo (vedere paragrafo 4.8), si è osservato un aumento delle segnalazioni di infezioni del tratto respiratorio inferiore (particolarmente polmonite e bronchite). In uno studio della durata di 3 anni in BPCO, i pazienti più anziani, quelli con un indice di massa corporea più basso ($<25\text{kg/m}^2$) ed i pazienti affetti da una forma molto grave della malattia (FEV1 $<30\%$ del normale previsto) erano in una condizione di maggior rischio di sviluppare polmonite, indipendentemente dal trattamento. I medici devono prestare particolare attenzione per il possibile sviluppo di polmonite e di altre infezioni del tratto respiratorio inferiore in pazienti con BPCO dal momento che le manifestazioni cliniche di tali infezioni e delle riacutizzazioni della BPCO spesso si sovrappongono. Se un paziente con BPCO grave ha manifestato polmonite il trattamento con Seretide deve essere valutato nuovamente. I dati di un ampio studio clinico (il Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) suggerivano che i pazienti di etnia Afro-Americana fossero esposti ad un aumentato rischio di eventi gravi di tipo respiratorio o morte, quando trattati con salmeterolo rispetto a placebo (vedere paragrafo 5.1). Non è noto se ciò fosse dovuto a fattori farmacogenetici o ad altri fattori. I pazienti di origine nera-Africana oppure Afro-Caribica devono essere avvisati di proseguire il trattamento ma di sottoporsi a controllo medico se i sintomi dell'asma rimangono non controllati o peggiorano durante la terapia con Seretide. L'uso contemporaneo di ketoconazolo per via sistemica aumenta in modo significativo l'esposizione sistemica a salmeterolo. Questo può portare ad un aumento dell'incidenza di effetti sistemici (ad es. prolungamento dell'intervallo QTc e palpitazioni). Il trattamento contemporaneo con ketoconazolo o altri potenti inibitori del citocromo CYP3A4 deve perciò essere evitato a meno che i benefici superino il rischio potenzialmente aumentato di effetti indesiderati sistemici per il trattamento con salmeterolo (vedere paragrafo 4.5). **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** Devono essere evitati i beta-bloccanti selettivi e non selettivi nei pazienti con asma a meno che non sussistano ragioni che costringano al loro impiego. L'uso concomitante di altri farmaci che contengono beta adrenergici può dar luogo ad un effetto potenzialmente additivo. **Fluticasone propionato** In condizioni normali, si ottengono basse concentrazioni plasmatiche di fluticasone propionato a seguito di somministrazione per via inalatoria; ciò a causa dell'esteso metabolismo di primo passaggio e della elevata clearance sistemica mediata dal citocromo P450 3A4 nell'intestino e nel fegato. Pertanto, sono improbabili interazioni farmacologiche clinicamente significative, mediate dal fluticasone propionato. In uno studio di interazione con fluticasone propionato somministrato per via intranasale in volontari sani, il risonar, (un inibitore molto potente del citocromo P450 3A4) alla dose di 100 mg due volte al giorno ha aumentato di parecchie centinaia di volte la concentrazione plasmatica di fluticasone propionato, dando luogo a concentrazioni notevolmente ridotte del cortisolo sierico. Non sono disponibili informazioni circa questo tipo di interazione per il fluticasone propionato somministrato per via inalatoria, ma ci si aspetta un notevole aumento dei livelli plasmatici di fluticasone propionato. Sono stati segnalati casi di sindrome di Cushing e di soppressione surrenale. La somministrazione concomitante deve essere evitata a meno che i benefici attesi non superino l'aumento di rischio del manifestarsi di effetti indesiderati sistemici dei glucocorticoidi. In un piccolo studio condotto in volontari sani, il ketoconazolo, inibitore leggermente meno potente del CYP3A4 ha aumentato del 150% l'esposizione al fluticasone propionato dopo una inalazione singola. Ciò ha dato luogo a riduzione del cortisolo plasmatico superiore a quella che si osserva con il fluticasone propionato da solo. Ci si attende che anche il trattamento concomitante con altri potenti inibitori del CYP3A4, come l'itraconazolo, dia luogo ad un aumento dell'esposizione sistemica al fluticasone propionato ed al rischio di effetti indesiderati sistemici. Si raccomanda cautela ed il trattamento a lungo termine con tali farmaci deve essere, se possibile, evitato. **Salmeterolo Potenti inibitori del citocromo CYP3A4** La somministrazione concomitante di ketoconazolo (400 mg una volta al giorno per via orale) e di salmeterolo (50 microgrammi due volte al giorno per via inalatoria) in 15 soggetti sani per 7 giorni ha dato luogo ad un significativo incremento dell'esposizione di salmeterolo nel plasma (1.4 volte la C_{max} e 1.5 volte l'AUC). Ciò può portare ad un aumento dell'incidenza di altri effetti sistemici da trattamento con salmeterolo (ad es. prolungamento dell'intervallo QTc e palpitazioni) in confronto al trattamento con solo salmeterolo o solo ketoconazolo (vedere paragrafo 4.4). Non sono stati notati effetti clinicamente significativi sulla pressione sanguigna, sulla frequenza cardiaca, sui livelli di glucosio e di potassio nel sangue. La somministrazione contemporanea di ketoconazolo non ha aumentato l'emivita di eliminazione di salmeterolo o aumentato l'accumulo di salmeterolo per dosi ripetute. La somministrazione concomitante di ketoconazolo deve essere evitata, a meno che i benefici superino il rischio potenzialmente aumentato di effetti indesiderati sistemici per il trattamento con salmeterolo. E' probabile che vi sia un analogo rischio di interazione con altri potenti inibitori del citocromo CYP3A4 (ad esempio itraconazolo, telitronomicina e risonar). **Modesti inibitori del citocromo CYP3A4** La somministrazione concomitante di eritromicina (500 mg tre volte al giorno per via orale) e di salmeterolo (50 microgrammi due volte al giorno per via inalatoria) in 15 soggetti sani per 6 giorni ha dato luogo ad un piccolo ma non statisticamente significativo aumento dell'esposizione a salmeterolo (1.4 volte la C_{max} e 1.2 volte l'AUC). La somministrazione concomitante di eritromicina non è stata associata a gravi effetti indesiderati. **4.6 Gravidanza ed allattamento** Non ci sono dati sufficienti circa l'uso del salmeterolo e fluticasone propionato durante la gravidanza e l'allattamento nell'uomo per stabilirne i possibili effetti dannosi. In studi nell'animale sono state riscontrate anomalie fetali a seguito di somministrazione di

beta-2-agonisti e glucocorticosteroidi (vedere paragrafo 5.3). La somministrazione di Seretide nelle donne in stato di gravidanza deve essere presa in considerazione solo nel caso in cui il beneficio atteso per la madre sia maggiore dei possibili rischi per il feto. Nel trattamento di donne in gravidanza deve essere impiegata la più bassa dose efficace di fluticasone propionato necessaria a mantenere un adeguato controllo dell'asma. Non sono disponibili dati sull'uso durante l'allattamento per l'uomo. Nei ratti, sia il salmeterolo che il fluticasone propionato sono escreti nel latte. La somministrazione di Seretide in donne che stanno allattando al seno deve essere presa in considerazione solo nel caso in cui il beneficio atteso per la madre sia maggiore dei possibili rischi per il bambino. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** Poiché Seretide contiene salmeterolo e fluticasone propionato, la tipologia e la gravità delle reazioni avverse associate a ciascuno dei due componenti possono essere previste. Non si osserva incidenza di eventi avversi addizionali a seguito della somministrazione concomitante dei due composti. Di seguito sono riportati gli eventi avversi che sono stati associati con il salmeterolo/fluticasone propionato, elencati secondo la classificazione sistemica organica e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), e molto rari ($<1/10.000$). Gli eventi molto comuni, comuni e non comuni risultano dai dati degli studi clinici. L'incidenza nel braccio placebo non è stata presa in considerazione. Gli eventi molto rari sono risultanti dai dati di monitoraggio spontaneo successivo alla commercializzazione del farmaco. .

Classif. sistemica organica	Evento avverso	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Candidiasi della bocca e della gola Polmonite Bronchite	Comune Comune ^{1,3} Comune ^{1,3}
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità accompagnate dalle seguenti manifestazioni: - Reazioni di ipersensibilità cutanea - Angioedema (principalmente del viso ed edema dell'orofaringe), sintomi respiratori (dispnea e/o broncospasmo), reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico	Non comune Molto raro
Patologie endocrine	Sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenale, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea	Molto raro ⁴
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia Iperglicemia	Comune ³ Molto raro ⁴
Disturbi psichiatrici	Ansia, disturbi del sonno e modifiche comportamentali, incluse iperattività e irritabilità (particolarmente nei bambini)	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Tremori	Molto comune ¹ Comune
Patologie dell'occhio	Cataratta e glaucoma	Molto raro ⁴
Patologie cardiache	Palpitazioni Tachicardia Aritmie cardiache (incluse: fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare ed extrasistoli)	Comune Non comune Molto raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Rinofaringite Irritazione della gola Raucedine/disfonia Sinusite Broncospasmo paradossso	Molto Comune ^{2,3} Comune Comune Comune ^{1,3} Molto raro ⁴
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Contusioni	Comune ^{1,3}
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari Fratture traumatiche Artroalgia Mialgia	Comune Comune ^{1,3} Molto raro Molto raro

1. Segnalato comunemente con il placebo. 2. Segnalato molto comunemente con il placebo. 3. Segnalato in uno studio in BPCO nell'arco di 3 anni. 4. Vedere paragrafo 4.4.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate Sono stati segnalati gli effetti indesiderati farmacologici del trattamento con beta-2-agonisti, quali tremore, palpitazioni e cefalea, che tendono ad essere transitori ed a ridursi con la regolare terapia. A causa del componente fluticasone propionato in alcuni pazienti si possono verificare raucedine e candidiasi (mughetto) della bocca e della gola. La raucedine e la candidiasi possono essere alleviate facendo gargarismi con acqua dopo l'uso di Seretide. La candidiasi sintomatica può essere trattata con terapia topica antifungina mentre si prosegue il trattamento con Seretide. **Popolazione pediatrica** I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, l'aspetto

Cushingoide, la soppressione della funzione surrenale e il ritardo della crescita in bambini ed adolescenti (vedere paragrafo 4.4). I bambini possono anche riportare ansia, disturbi del sonno e modifiche comportamentali, incluse iperattività e irritabilità. **4.9 Sovradosaggio** Dagli studi clinici condotti non sono disponibili dati circa il sovradosaggio con Seretide, tuttavia si riportano di seguito i dati disponibili sul sovradosaggio con entrambi i farmaci presi singolarmente. I segni ed i sintomi del sovradosaggio di salmeterolo sono tremore, cefalea e tachicardia. Gli antidoti preferiti sono i beta-bloccanti cardioselettivi che devono essere impiegati con cautela in pazienti con una storia di broncospasmo. Se la terapia con Seretide deve essere interrotta a causa di sovradosaggio della componente beta-agonista del farmaco, si deve prendere in considerazione la necessità di adottare un'appropriata terapia steroidea sostitutiva. Inoltre si può verificare ipokaliemia e deve essere presa in considerazione la somministrazione addizionale di potassio. **Acuto:** l'inhalazione acuta di fluticasone propionato in dosi superiori a quelle raccomandate può condurre ad una soppressione temporanea della funzione surrenale. Ciò non richiede l'adozione di misure di emergenza in quanto la funzione surrenale viene recuperata in alcuni giorni come dimostrato dalle misurazioni del cortisolo plasmatico. **Sovradosaggio cronico** di fluticasone propionato somministrato per via inalatoria: fare riferimento al paragrafo 4.4: rischio di soppressione surrenale. Può essere necessario il monitoraggio della riserva surrenale. In caso di sovradosaggio da fluticasone propionato, la terapia con Seretide può essere continuata ad un dosaggio idoneo al controllo dei sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: adrenergici ed altri antiasmatici. Codice ATC: R03AK06. **Studi Clinici con Seretide nell'Asma** Uno studio clinico della durata di 12 mesi (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), condotto in 3416 pazienti adulti ed adolescenti con asma persistente, ha confrontato la sicurezza e l'efficacia di Seretide rispetto ad un corticosteroide inalatorio (fluticasone propionato) impiegato da solo al fine di verificare il raggiungimento degli obiettivi di controllo dell'asma. Il dosaggio veniva innalzato ogni 12 settimane fino al raggiungimento del ****Controllo Totale dell'asma** oppure della più alta dose di farmaco consentita dallo studio. Lo studio GOAL ha dimostrato che un maggior numero di pazienti trattati con Seretide raggiungeva il controllo dell'asma rispetto ai pazienti trattati con il solo corticosteroide inalatorio e questo controllo veniva raggiunto con una dose inferiore di corticosteroide. Il Buon Controllo dell'asma veniva ottenuto più rapidamente con Seretide che con il solo corticosteroide inalatorio. Il tempo di trattamento necessario perché il 50% dei soggetti ottenessero la loro prima settimana di Buon Controllo era di 16 giorni per Seretide confrontato con 37 giorni per il gruppo trattato con corticosteroide inalatorio. Nel sottogruppo dei pazienti asmatici non precedentemente trattati con steroidi il tempo di trattamento necessario perché si ottenesse una settimana di Buon Controllo era di 16 giorni per Seretide confrontato con 23 giorni per il gruppo trattato con corticosteroide inalatorio. I risultati complessivi dello studio hanno dimostrato:

Percentuale di Pazienti che hanno ottenuto il *Buon Controllo (WC) ed il **Controllo Totale (TC) dell'Asma in un periodo di 12 mesi				
Trattamento precedente allo studio	Salmeterolo/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Assenza di Corticosteroide inalatorio (solo beta-2-agonista a breve durata d'azione SABA)	78%	50%	70%	40%
Bassa dose di Corticosteroide inalatorio (≤ 500 mcg Beclometasone di propionato o dose equivalente/die)	75%	44%	60%	28%
Dose media di Corticosteroide inalatorio (>500 -1000 mcg Beclometasone di propionato o dose equivalente/die)	62%	29%	47%	16%
Risultati aggregati dei tre livelli di trattamento	71%	41%	59%	28%

Buon Controllo dell'asma:** presenza occasionale di sintomi o uso occasionale di SABA o funzione polmonare inferiore all'80% del previsto unitamente ad assenza di risvegli notturni, assenza di riacutizzazioni ed assenza di effetti indesiderati che obblighino ad una modifica della terapia. *Controllo Totale dell'asma:** assenza di sintomi, assenza di uso di SABA, funzione polmonare superiore od uguale all'80% del previsto, assenza di risvegli notturni, assenza di riacutizzazioni ed assenza di effetti indesiderati che obblighino ad una modifica della terapia.

I risultati di questo studio suggeriscono che Seretide 50/100 mcg due volte al giorno può essere preso in considerazione come terapia iniziale di mantenimento in pazienti con asma moderata persistente per i quali sia ritenuto essenziale un rapido controllo dell'asma (vedere paragrafo 4.2). Uno studio in doppio cieco, randomizzato, per gruppi paralleli, condotto su 318 pazienti di età pari o superiore ai 18 anni, con asma persistente ha valutato la sicurezza e la tollerabilità della somministrazione di 2 inalazioni di Seretide due volte al giorno (raddoppio della dose) per la durata di due settimane. Lo studio ha dimostrato che il raddoppio delle inalazioni per ciascun dosaggio di Seretide per un periodo massimo di 14 giorni comporta un piccolo aumento dell'incidenza delle reazioni avverse correlate al beta-agonista (tremore, 1 paziente [1%] vs 0; palpitazioni, 6 pazienti [3%] vs 1 [$<1\%$]; crampi muscolari, 6 pazienti [3%] vs 1 [$<1\%$]); ed una incidenza simile delle reazioni avverse correlate al corticosteroide inalatorio (ad es., candidiasi orale, 6 pazienti [6%] vs 16 [8%], raucedine, 2 pazienti [2%] vs 4 [2%]), quando confrontato con il dosaggio normale di una inalazione assunta due volte al giorno. Qualora il medico ritenga di voler adottare il raddoppio della dose in pazienti adulti che richiedano una terapia addizionale a breve termine (fino a 14 giorni) con corticosteroide inalatorio, deve essere preso in considerazione

il piccolo aumento di reazioni avverse correlate al beta-agonista. **Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)** SMART era uno studio condotto negli USA (multi-centrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per gruppi paralleli, della durata di 28 settimane) che ha randomizzato 13.176 pazienti al trattamento con salmeterolo (50 mcg due volte al giorno) e 13.179 pazienti con placebo, in aggiunta alla normale terapia antiasmatica di ciascun paziente. I pazienti venivano arruolati se di età uguale o superiore a 12 anni, affetti da asma e se usavano al momento dell'arruolamento farmaci per il trattamento dell'asma (ma non un Beta Agonista a Lunga Durata d'Azione, LABA). Al momento dell'ingresso nello studio veniva registrato l'impiego basale di corticosteroidi inalatori, sebbene il loro uso non fosse richiesto nello studio. L'endpoint primario dello studio SMART era il numero combinato di morti correlate ad eventi respiratori e di eventi respiratori che mettevano a rischio la vita. Risultati principali dello studio SMART: endpoint primario.

Gruppi di pazienti	Numero di eventi correlati all'endpoint primario/numero di pazienti		Rischio relativo (intervallo di confidenza 95%)
	salmeterolo	Placebo	
Tutti i pazienti	50/13.176	36/13.179	1,40 (0,91-2,14)
Pazienti in trattamento con steroidi inalatori	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66-2,23)
Pazienti non in trattamento con steroidi inalatori	27/7.049	17/7.041	1,60 (0,87-2,93)
Pazienti Afro-Americani	20/2.366	5/2.319	4,10 (1,54-10,90)
(Il rischio in carattere grassetto è statisticamente significativo al livello di confidenza del 95%)			

Risultati principali dello studio SMART suddivisi per impiego di steroidi inalatori al basale: endpoint secondari

	Numero di eventi correlati all'endpoint secondario/ numero di pazienti		Rischio relativo (intervallo di confidenza 95%)
	salmeterolo	Placebo	
Casi di morte correlati a fenomeni di natura respiratoria			
Pazienti in trattamento con steroidi inalatori	10/6.127	5/6.138	2,01 (0,69-5,86)
Pazienti non in trattamento con steroidi inalatori	14/7.049	6/7.041	2,28 (0,88-5,94)
Numero combinato di morti correlate all'asma o di eventi pericolosi per la vita			
Pazienti in trattamento con steroidi inalatori	16/6.127	13/6.138	1,24 (0,60-2,58)
Pazienti non in trattamento con steroidi inalatori	21/7.049	9/7.041	2,39 (1,10-5,22)
Casi di morte correlati all'asma			
Pazienti in trattamento con steroidi inalatori	4/6.127	3/6.138	1,35 (0,30-6,04)
Pazienti non in trattamento con steroidi inalatori	9/7.049	0/7.041	*

(*non è stato possibile calcolare il rischio a causa dell'assenza di eventi nel gruppo con placebo. Il rischio in carattere grassetto è statisticamente significativo al livello di confidenza del 95%. Gli endpoint secondari riportati nella tabella di cui sopra hanno raggiunto la significatività statistica nell'intera popolazione). Gli endpoint secondari combinati di morti per tutte le cause o eventi pericolosi per la vita, morti dovute a tutte le cause o ospedalizzazioni dovute a tutte le cause non hanno raggiunto la significatività statistica nell'intera popolazione. **Meccanismo di azione:** Seretide contiene salmeterolo e fluticasone propionato che hanno differenti meccanismi di azione. Di seguito viene discusso il rispettivo meccanismo di azione di entrambi i farmaci. **Salmeterolo:** Il salmeterolo è un agonista selettivo dei beta-2-adrenocettori a lunga durata di azione (12 ore) dotato di una lunga catena laterale che si lega all'esosito del recettore. Il salmeterolo produce una broncodilatazione di più lunga durata, di almeno 12 ore, rispetto a quella ottenuta con le dosi raccomandate dei beta-2-agonisti convenzionali a breve durata di azione. **Fluticasone propionato:** Il fluticasone propionato, somministrato per via inalatoria, alle dosi raccomandate è dotato di attività antiinfiammatoria glucocorticoidale a livello del polmone, con conseguente riduzione dei sintomi e delle esacerbazioni dell'asma, con meno effetti indesiderati rispetto alla somministrazione sistemica dei corticosteroidi. **5.2 Proprietà farmacocinetiche** La farmacocinetica di salmeterolo e fluticasone propionato somministrati contemporaneamente per via inalatoria è simile a quella di ciascuno dei due composti somministrati separatamente. Pertanto ai fini delle valutazioni di farmacocinetica ciascuno dei due componenti può essere considerato separatamente. **Salmeterolo:** Il salmeterolo agisce localmente nel polmone e pertanto i livelli plasmatici non sono indicativi dell'effetto terapeutico. Inoltre sono disponibili solo dati limitati sulla farmacocinetica del salmeterolo in conseguenza della difficoltà tecnica di analizzare il farmaco nel plasma causata dalle basse concentrazioni plasmatiche che si riscontrano alle dosi terapeutiche somministrate per via inalatoria (circa 200 picogrammi/ml o meno). **Fluticasone propionato:** La biodisponibilità assoluta di una dose singola di fluticasone propionato somministrato per via inalatoria in volontari sani varia approssimativamente fra il 5 e l'11% della dose nominale in base al tipo di erogatore impiegato per l'inalazione. Nei pazienti asmatici è stato

osservato un livello inferiore di esposizione sistemica al fluticasone propionato somministrato per via inalatoria. L'assorbimento sistemico si verifica principalmente attraverso i polmoni ed è inizialmente rapido, quindi prolungato. La rimanente porzione della dose inalata può essere ingerita ma contribuisce in minima parte all'esposizione sistemica a causa della bassa solubilità in acqua e del metabolismo pre-sistemico, con una disponibilità orale inferiore all'1%. Si verifica un incremento lineare nell'esposizione sistemica in rapporto all'aumento della dose inalata. La distribuzione del fluticasone propionato è caratterizzata da un'elevata clearance plasmatica (1150 ml/min), un ampio volume di distribuzione allo stato stazionario (circa 300 l) ed un'emivita finale di circa 8 ore. Il legame con le proteine plasmatiche è del 91%. Il fluticasone propionato viene eliminato molto rapidamente dalla circolazione sistemica, principalmente mediante metabolismo in un composto acido carbossilico inattivo, ad opera dell'enzima CYP3A4 del sistema del citocromo P450. Sono stati rilevati nelle feci altri metaboliti non identificati. La clearance renale del fluticasone propionato è trascurabile. Meno del 5% della dose viene eliminata nelle urine, principalmente come metaboliti. La porzione principale della dose viene escreta con le feci sotto forma di metaboliti e di farmaco immodificato. **Popolazione pediatrica** L'effetto del trattamento per 21 giorni con Seretide sospensione pressurizzata per inalazione 25/50 microgrammi (2 inalazioni 2 volte al giorno con o senza apparecchio distanziatore) o con Seretide Diskus 50/100 microgrammi (1 inalazione due volte al giorno) è stato valutato in 31 bambini di età compresa fra 4 e 11 anni con asma lieve. L'esposizione sistemica di fluticasone propionato è stata simile per Seretide sospensione pressurizzata per inalazione con apparecchio distanziatore (107 pg hr/mL [95% CI: 45,7, 252,2]) e Seretide Diskus (138 pg hr/mL [95% CI: 69,3, 273,2]), ma inferiore per Seretide sospensione pressurizzata per inalazione (24 pg hr/mL [95% CI: 9,6, 60,2]). L'esposizione sistemica di salmeterolo è stata simile per Seretide sospensione pressurizzata per inalazione, Seretide sospensione pressurizzata per inalazione con apparecchio distanziatore e Seretide Diskus (126 pg hr/mL [95% CI: 70, 225]), 103 pg hr/mL [95% CI: 54, 200], e 110 pg hr/mL [95% CI: 55, 219], rispettivamente).

5.3 Dati preclinici di sicurezza Negli studi sull'animale in cui il salmeterolo xinafoato ed il fluticasone propionato sono stati somministrati separatamente, i soli elementi di rilievo per la salute umana erano gli effetti associati ad azioni farmacologiche eccessive. Negli studi sulla riproduzione animale, i glucocorticoidi hanno mostrato di indurre malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia questi risultati sperimentali nell'animale non sembrano avere rilevanza per quanto riguarda la somministrazione nell'uomo alle dosi raccomandate. Gli studi nell'animale con salmeterolo xinafoato hanno dato luogo a tossicità embriofetale solo ad alti livelli di esposizione. A seguito della somministrazione concomitante in ratti, a dosi associate all'induzione da parte dei glucocorticoidi di anomalie note, si è osservato l'aumento dell'incidenza di trasposizione dell'arteria ombelicale e di incompleta ossificazione dell'osso occipitale. Il propellente non clorofluorocarburo, Norflurano, ha dimostrato, in un'ampia serie di specie animali esposte giornalmente per periodi di due anni, di non possedere effetti tossici a concentrazioni di vapore molto alte, estremamente superiori a quelle cui è probabile siano esposti i pazienti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE **6.1 Elenco degli eccipienti** Norflurano (HFA134a). **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 2 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Riposizionare il coperchio sul bocaglio con fermezza e farlo scattare. Il contenitore contiene un liquido pressurizzato. Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Il contenitore non deve essere bucato, rotto o bruciato anche se apparentemente vuoto. Come per la maggior parte dei farmaci formulati in contenitori sotto pressione, l'effetto terapeutico di questo medicinale può diminuire quando il contenitore è freddo. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** La sospensione è contenuta in contenitore sotto pressione da 8 ml in lega di alluminio, laccato all'interno, sigillato con una valvola dosatrice. Il contenitore è posto in un inalatore in materiale plastico fornito di un bocaglio nebulizzatore e di un cappuccio protettivo antipolvere. Il contenitore è connesso ad un contatore di dosi che mostra il numero delle dosi del medicinale rimanenti. Il numero è visibile in una finestra posta nel retro dell'inalatore in materiale plastico. Un contenitore sotto pressione eroga 120 dosi. Gli inalatori sono disponibili in scatole di cartone contenenti:
1 inalatore da 120 dosi
oppure 3 inalatori da 120 dosi
oppure 10 inalatori da 120 dosi – uso limitato alle farmacie ospedaliere (a scopo di dispensazione).

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – Verona.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SERETIDE 25/50 microgrammi/dose Sospensione pressurizzata per inalazione - 1 contenitore 120 erogazioni AIC: 034371106/M. SERETIDE 25/125 microgrammi/dose Sospensione pressurizzata per inalazione - 1 contenitore 120 erogazioni AIC: 034371118/M.

SERETIDE 25/250 microgrammi/dose Sospensione pressurizzata per inalazione - 1 contenitore 120 erogazioni AIC: 034371120/M.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE 14 Maggio 2001/Maggio 2010.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO 15 gennaio 2011.

SERETIDE SPRAY 25/50 120 erogazioni - 41,22 € - SSN, Classe A
SERETIDE SPRAY 25/125 120 erogazioni - 57,75 € - SSN, Classe A
SERETIDE SPRAY 25/250 120 erogazioni - 77,93 € - SSN, Classe A

Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche imposte autoritariamente dall'Autorità Sanitaria competente.

PNEUMORAMA

1 | 2011

www.midiaonline.it

Rivista Italiana di Medicina Respiratoria
Anno XVII Numero 62

Periodico Trimestrale, Reg. Tribunale di Monza
n. 1116 del 2 Ottobre 1995, Spedizione in A.P. 45%
art. 2 c. 20/B, L. 662/96 - Filiale di Milano

Pubblicazione di MIDIA srl
Via Cesare Beccaria, 3 - 34133 Trieste
Tel. 040 3720456 Fax 040 3721012
midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it

Direttore Responsabile | **Antonio Schiavulli**

Direttore Scientifico | **Alfredo Potena**

Coordinatore Editoriale | **Enrico Clini**

Board Editoriale | **Stefano Aiolfi, Sandro Amaducci, Camillo Barbisan, Franco Berti, Germano Bettoncelli, Alberto Braghiroli, Vito Brusasco, Salvatore Cazzato, Marco Confalonieri, Gianpaolo Cordioli, Francesco de Blasio, Maria Pia Foschino, Ahmad Kantar, Giuseppe Insalaco, Stefania La Grutta, Enzo Madonini, Lucio Michieletto, Gianna Moscato, Riccardo Pellegrino, Carlo Sturani, Michele Vitacca**

Redazione e Relazioni esterne | **Mauro Cassano**

Progetto grafico | **Maurizio Milani**

Grafica, impaginazione, stampa | **Artestampa, Galliate L. (VA)**

Pubblicità | **MIDIA**

L'inserimento di collaborazioni esterne è soggetto all'accettazione della Direzione Scientifica. Gli Autori autorizzano PNEUMORAMA a utilizzare il loro nome per pubblicizzare il loro lavoro nel contesto della pubblicazione della rivista. PNEUMORAMA non è in nessun caso responsabile delle informazioni fornite dai relatori, ciascuno certificando la veridicità e l'esattezza dei contenuti dei loro articoli.

Copyright © 2011 Midia srl

Tutti i diritti riservati. È vietata la riproduzione di testi e immagini senza il permesso scritto dell'editore.

Prezzo per copia € 9,00. Abbonamento annuale (quattro numeri) € 36,00 da versare sul C/C postale n. 34827204 intestato a MIDIA srl, Via Cesare Beccaria 3, 34133 TRIESTE.

PNEUMORAMA è spedita in abbonamento postale. L'indirizzo in nostro possesso verrà utilizzato per l'invio di questa e di altre pubblicazioni. Ai sensi e in conformità con l'art. 10 L. 31/12/96, n. 675, MIDIA informa che i dati inseriti nell'indirizzo di PNEUMORAMA e quelli ricevuti via fax o lettera di aggiornamento verranno archiviati nel pieno rispetto delle normative vigenti e saranno utilizzati a fini scientifici. È nel diritto del ricevente richiedere la cessazione dell'invio della rivista e/o l'aggiornamento dei dati in nostro possesso.

I TASCABILI DI CHEST



MIDIA
EDIZIONI

www.midiaonline.it

Tel. +39 040 3720456
midia@midiaonline.it



UNIKO TPEP® E

L'INNOVATIVO dispositivo per
la rimozione non invasiva
delle secrezioni, la ginnastica
respiratoria e l'aerosol terapia

UNIKO® è un dispositivo multifunzione efficace per la riabilitazione dei pazienti con problemi respiratori

■ Modalità TPEP® ■ Modalità Aerosol-terapia

Immagini scintigrafiche del polmone registrate prima (fig. 1) e dopo l'impiego di UNIKO® (fig. 2) in un paziente ipersecretivo. Le immagini mostrano un significativo aumento delle superfici polmonari ventilate.

DISPLAY CHIARO E DI FACILE COMPRENSIONE.

Sia il paziente che l'operatore hanno un immediato feedback circa l'esito positivo dell'atto respiratorio.

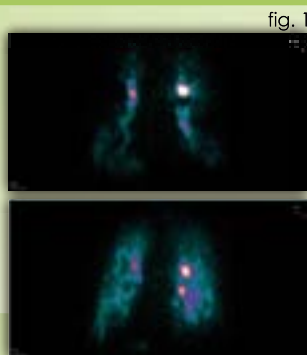


fig. 1

fig. 2



BENEFITS

- Drenaggio delle secrezioni
- Riduzione dell'air-trapping
- Miglior distribuzione dei medicinali
- Ginnastica specifica per le vie aeree

TARGET

- BPCO
- Fibrosi cistica
- Bronchiectasia
- Asma Bronchiale
- Pre e Post Intervento di chirurgia toraco-addominale

CE 0051


Medical Products Research

VIVISOL®

Home Care Services

www.vivisol.com



L'EDITORIALE	Asma, sport e vergogna <i>A. Schiavulli</i>	13
IL DIRETTORE	2011 News in Pneumology <i>A. Potena</i>	14
IL DIBATTITO	Impiego dei cortisonici inalatori nella BPCO <i>A. Vaghi</i>	17
LA LETTERA	In ordine sparso, ma non ... troppo! <i>M. De Palma</i>	24
GLI ARTICOLI	Smartphone e pneumologia <i>S. Picciolo</i>	26
	La Ciclesonide nell'asma: una nuova molecola tra gli steroidi inalatori <i>A. Potena</i>	29
	Estubazione del malato neuromuscolare: una procedura di routine o una sfida complicata? <i>A. Vianello, L. Paladini</i>	32
LA SELEZIONE	Commenti della letteratura internazionale <i>a cura di E. Clini</i> Commentano: <i>E. Crisafulli, E. Clini, M. Vitacca</i>	35
LA BUSSOLA	Giovani e bioetica <i>C. Barbisan</i>	45
CHEST PHYSICIAN	La tosse cronica è spesso causata da molteplici fattori <i>Rod Franklin</i>	49
<i>News from the College</i>	La resezione polmonare ottimale varia in base alla specialità chirurgica <i>Doug Brunk</i>	50
	Surgeon general: anche una sola sigaretta è dannosa <i>Alicia Ault</i>	51
RESPIRANDO	2011: quesito <i>G. Maldini</i>	54
AIAnewsletter		55
IL FORUM DEI PAZIENTI	FEDERASMA Onlus	58
	Associazione Italiana Pazienti BPCO Onlus	60
	Associazione LAM Italia Onlus	61
SOCIETÀ e ASSOCIAZIONI		62
I PRODOTTI		72
IL CALENDARIO	Corsi & Congressi	76
LA SARABANDA	Il livido orizzonte dell'avarizia <i>F. Iodice</i>	77
LA POESIA	1° Maggio, <i>Ludovico Trianni</i>	79
COME ERAVAMO	Lo sponsor in prima di copertina (o ...della sobrietà)	81
LA BACHECA		94
GLI INSERZIONISTI		95
GLI AUTORI		95
A PRESCINDERE	Vota Antonio! Vota Antonio! <i>F. de Blasio</i>	96

**Nell'asma
persistente lieve
e moderato**

ONCE-DAILY
Alvesco® 160 µg
ciclesonide

Efficacia in monosomministrazione giornaliera



CLASSE A

POSOLOGIA

**160 µg
in unica somministrazione
giornaliera**



NYCOMED

Asma, sport e vergogna

Antonio Schiavulli

Quando lo schiacciatore della Sisley Volley di Treviso, l'olandese Robert Horstink, dichiarandosi asmatico, disse il nome del farmaco che gli aveva risolto il "problema del fischio", si levò un leggero brusio in sala. Ciò era dovuto al fatto che il farmaco, sinceramente citato dallo sportivo, non era quello dello sponsor della tavola rotonda "Asma, sport e doping", svoltasi a Treviso il 25 marzo. Il sorriso divertito dei rappresentanti dell'azienda farmaceutica sponsor (Chiesi), aggiunto a quello degli impareggiabili organizzatori dell'evento, Alberto Durigato e Giorgio Santelli (medici curanti di Robert), ha fatto tirare un sospiro di sollievo ed eliminato il minimo imbarazzo.

Forse nessuno si è posto il problema di quale imbarazzo vero si sarebbe creato se l'inconsapevole e incolpevole Robert avesse citato il farmaco dello sponsor! E a Robert e alla sua asma ben controllata dedichiamo la copertina di questo numero di Pneumorama. Sulla tavola rotonda vorrei dire che, oltre ad essere molto partecipata con un pubblico che non ce la faceva a stare tutto in sala, vedeva la presenza di medici, atleti e amministratori locali. Una gran bella discussione e un utile confronto. Lo sottolineo, perché in altre manifestazioni, mi è capitato ascoltare il rappresentante delle istituzioni che parla senza confrontarsi (tipo comizio: "come siamo bravi noi") e se ne va. Una presenza spesso inutile e diseducativa.

Il 17 marzo si è celebrato il 150° anniversario dell'Unità d'Italia. Mi è capitato di viverlo al congresso congiunto ACCP Capitolo Italiano/ AIMAR di Stresa, dove in una serata musicale lo pneumologo/cantante Francesco de Blasio ha fatto cantare l'inno di Mameli ai congressisti, che all'occhiello della giacca portavano la spilla/bandiera italiana che MIDIA distribuiva nell'occasione. Perché anche

questi gesti non rimangano puramente formali, sentiamoci italiani tutti i giorni, testimoniando la nostra appartenenza ad un grande paese con serietà e impegno, onestà e senso di responsabilità, partecipando ad una rivoluzione morale che veda soprattutto la cosa pubblica e le istituzioni rispettate e rappresentate con dignità, e riscoprendo magari il valore della vergogna. Chi non ne prova, penso debba vergognarsi.

Essendo uno di quelli che amano il calcio, e di conseguenza destinato a non essere capito da chi non lo ama, ho apprezzato molto la decisione del commissario tecnico della nazionale Cesare Prandelli di rinunciare ai due fuoriclasse Balotelli e Cassano in quanto squalificati per comportamenti censurabili in campo. Gli esempi contano e possono venire anche dal mondo del calcio. Al CT il merito di aver dato un buon esempio al paese (con poca vergogna). Dio sa, se ne abbiamo bisogno!

Grazie a Mario de Palma, che ci scrive (pagina 24) sollecitato da un mio scritto precedente. Mi piacerebbe che sul tema trattato (dove va la pneumologia italiana) si aprisse un dibattito. E a proposito di dibattito, con una nuova sezione della rivista, se ne apre uno a partire da questo numero. Ne parla Alfredo Potena (*Discutiamone*) a pagina 15. E un nuovo spazio è anche quello a pagina 58, dedicato al Forum dei Pazienti.

Nel suo "a prescindere" Francesco de Blasio parla del sottoscritto e della sua attività editoriale fin qui svolta. Lo ringrazio, ma per il fatto che questo accade su una rivista di proprietà dell'editore stesso, un po' ... mi vergogno.

Buona primavera a tutti.



2011 News in Pneumology

Alfredo Potena

Un vecchio articolo di una rivista clinica americana presentava il grafico dell'andamento di mercato relativo ad un farmaco che fu lanciato molti anni fa negli Stati Uniti d'America. Dopo una prima fase di crescita, l'andamento delle vendite subì una fase di appiattimento. L'annuncio che il farmaco sarebbe stato rivisitato per alcuni aspetti innovativi in un congresso che si sarebbe tenuto a distanza di pochi mesi in un'isola caraibica provocò un'impennata nel grafico delle vendite. Sono, questi, solo vecchi aspetti di una politica di marketing ormai lontana che oggi pensiamo possa considerarsi superata e conclusa a vantaggio di un più oggettivo e realistico dibattito scientifico. Un dibattito basato sulla presentazione di evidenze scaturite da studi clinici metodologicamente solidi e chiari nella presentazione di come e quanto quel prodotto farmaceutico può modificare outcome clinici o funzionali. Nel prossimo autunno l'American College of Chest Physicians (associazione dal noto acronimo ACCP) ha organizzato proprio nelle isole Hawaii, ad Honolulu, la Conference annuale. L'ACCP conta nel suo organigramma molte figure di spicco tra Accademici e Ricercatori Italiani e ha visto crescere in modo costante negli anni il numero di associati italiani. In fondo, noi italiani che eravamo stati migranti nel secolo scorso per ragioni di povertà economica torniamo ad esserlo, stavolta per ragioni di povertà culturale. Coordinare la partecipazione ai congressi all'estero è molto difficile tuttavia, recependo l'interesse verso questo appuntamento annuale, alcune aziende italiane hanno supportato e favorito la presenza di ricercatori dall'Italia. Quelle stesse aziende,

che erano diventate un punto di riferimento per la partecipazione, molto probabilmente non prenderanno parte con delegazioni di medici alla Conference ACCP di Honolulu, perché la località congressuale potrebbe prestare il fianco a qualche fraintendimento. Peccato! Come sempre accade, ma in Italia un po' di più, basta che si sollevi un minimo di gossip per penalizzare chi ha voglia di lavorare e di impegnarsi seriamente nella comunità scientifica, nazionale o internazionale. Il controllo severo ed analitico non viene esercitato sul lavoro svolto o sulle conoscenze acquisite in una sede scientifica, ma è la sede geografica che condiziona la partecipazione e addirittura induce sospetti sul suo contenuto, peraltro pubblico e diffuso con largo anticipo. Eppure, in Italia, appuntamenti straordinariamente ricchi sotto il profilo culturale ce ne sono, eccome.

Dall'1 al 3 marzo, organizzato da Leo Fabbri, si è tenuto a Modena il 15° appuntamento annuale sull'aggiornamento delle Linee Guida dell'Asma, BPCO e Rinite (Global Initiatives ARIA, GINA & GOLD). Si potrebbe pensare che una consensus annuale per aggiornare le Linee Guida GINA, GOLD, ARIA sia eccessiva o che le stesse Linee Guida comincino a mostrare qualche segno di invecchiamento. Eppure, la Convention di Modena è stata di gran lunga una delle più interessanti alle quali ho avuto modo di assistere negli ultimi anni. La partecipazione internazionale di relatori e ricercatori, europei americani australiani e del continente africano, ha dato al Convegno un contenuto scientifico straordinario. Ciò ha permesso di rileggere le malattie respiratorie sotto una luce diversa, con gli occhi di altri specialisti della medicina

consentendo agli pneumologi di conoscere alcuni tra gli aspetti innovativi della fisiopatologia, dell'immunologia, della biologia dell'infiammazione. I temi più attuali di pneumologia sono stati discussi insieme ad oncologi, cardiologi, nefrologi, diabetologi, endocrinologi ed internisti che hanno saputo cogliere l'importanza di una discussione scientifica così allargata che è raro cogliere in altre sedi. In pratica la Pneumologia ed altre Medicine Specialistiche hanno arricchito le loro conoscenze attraverso uno scambio culturale. Sembra tutto semplice, ma io l'ho trovato innovativo specialmente nei temi trattati. Genomica, proteomica i loro rapporti con i tumori e altre malattie infiammatorie del polmone sono un campo di conoscenze difficile e non a tutti noto. Personalmente, sono tornato a casa molto arricchito da ciò che ho potuto ascoltare. Purtroppo, una nota dolente c'è stata; una parte rappresentativa della pneumologia italiana, più strettamente legata alle società scientifiche non era presente. Peccato, è stata un'occasione mancata. Ci si augura che il contenuto di questi ulteriori prossimi appuntamenti scientifici riesca a vicariare quanto è stato possibile ascoltare a Modena e che probabilmente non sarà possibile apprezzare ad Honolulu.

Discutiamone

In questo primo numero di Pneumorama 2011, nelle pagine che seguono immediatamente, ha inizio, con un articolo di Adriano Vaghi, "IL DIBATTITO" sul ruolo dei Cortico Steroidi Inalatori (CSI) nella BPCO. Un ruolo molto dibattuto, che assume nuovi ed interessanti aspetti derivati dagli studi scientifici degli ultimi anni che ne hanno analizzato l'efficacia su outcome clinici o funzionali. In un simile contesto è utile evidenziare che alcuni recenti studi hanno rilanciato l'eterogeneità clinica della BPCO, dovuta all'allargamento dei fenotipi della malattia. Alla vecchia classificazione della BPCO in Bronchite cronica ed Enfisema si sono aggiunti altri fenotipi che vedono spesso coinvolto il broncospasmo come manifestazione clinica e funzionale di una componente asmatica della malattia (Marsh et al. Proportional classifications of COPD phenotypes Thorax 2008).

Cambiano dunque le conoscenze e gli aspetti noti della BPCO. Un outcome storico, quale il FEV₁, da tutti ritenuto solidissimo non è più in grado da solo di descrivere la complessità della malattia. Oltre il 50% dei pazienti con BPCO, definita dagli stretti criteri di classificazione basati sul FEV₁, ha una componente asmatica che lascia intravedere una risposta favorevole al trattamento con ICS. Dobbiamo rivedere le linee guida sulla BPCO ancora una volta? La Canadian Thoracic Society, nel 2008, ed il National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), nel 2010, lo hanno già fatto. È ipotizzabile che anche GOLD 2011 riveda gli schemi di trattamento della BPCO.

Queste riflessioni che Pneumorama propone vogliono essere di stimolo agli pneumologi italiani ed alla comunità scientifica che li rappresenta perché riescano con maggiore facilità a trovare sedi di incontro e di dibattito a contenuto sempre più qualificato per essere sempre più leader nell'ambito della medicina internazionale.

Alfredo Potena



spirolab III

Spirometro diagnostico
con opzione ossimetro
6.000 spirometrie o
1.000 ore ossimetria
Incentivo pediatrico



Minispir

Spirometro con
opzione ossimetro
direttamente collegato
al PC via USB



SPIROMETRIA OSSIMETRIA TELEMEDICINA



spirobank

Spirometro portatile
semplice da usare
fornisce un file PDF
per stampa a colori



spirobank G USB

Spirometro multifunzionale
con collegamento al PC
6.000 spirometrie
in memoria



MirOxi

Mini-laboratorio
per l'ossimetria
Test del cammino
Ossimetria notturna



FlowMir

La prima turbina
usa e getta
per garantire
igiene e accuratezza



spirolink II

Spirometro portatile
con opzione ossimetro
6.000 spirometrie o
1.000 ore ossimetria
Test del cammino
Ossimetria notturna

**Gli strumenti MIR
hanno tutti in dotazione
il software per PC**

Impiego dei cortisonici inalatori nella BPCO

Adriano Vaghi

L'impiego degli ICS nel trattamento della BPCO in fase di stabilità è attualmente al centro di un acceso dibattito scientifico. A supporto della loro efficacia ci sono i risultati di ampi studi sia prospettici che retrospettivi, di contro le argomentazioni puntualizzano la relativa cortico resistenza della BPCO, le modalità di analisi statistica di alcuni studi (in particolare quelli retrospettivi) e la difficoltà di analizzare separatamente l'efficacia degli ICS quando vengono somministrati assieme ai LABA (Beta 2 agonisti a lunga durata d'azione). La BPCO è una delle patologie croniche a maggior impatto socio-sanitario con la prospettiva di diventare nel prossimo futuro la terza causa di morte nel mondo. Gli attuali due cardini farmacologici per il trattamento della malattia sono rappresentati dai bronco-dilatatori a lunga durata d'azione (LABA e ultra LABA e LAMA – Tiotropio Bromuro) e dagli ICS, pertanto l'ottimizzazione del trattamento e una migliore definizione del ruolo degli ICS costituisce un obiettivo sanitario primario. In questo breve articolo riassumeremo le principali evidenze terapeutiche che riguardano il loro impatto: sulla flogosi, la funzione respiratoria, le riacutizzazioni, la mortalità e la QV, mettendone in evidenza sinteticamente i punti di forza e debolezza.

Effetto dei cortisonici sulla flogosi polmonare

Attualmente vengono utilizzate diverse metodiche per valutare la flogosi polmonare nei pazienti affetti da BPCO: le biopsie bronchiali, lo sputo indotto, il condensato dell'esalato. Purtroppo si tratta di metodiche non esenti da limitazioni dovute alla scarsa

riproducibilità ed alla mancanza di procedure condivise e standardizzate. Inoltre le biopsie bronchiali per quanto ritenute il gold standard per tipizzare l'infiammazione sono metodiche invasive che limitano la numerosità del campione degli studi e l'arruolamento di pazienti con malattia avanzata. Lo sputo indotto supera questi problemi ma i campioni ottenuti sono scarsamente rappresentativi dei processi infiammatori e cellulari che avvengono nel polmone profondo (Gamble 2006).

Gli studi condotti utilizzando lo sputo indotto hanno fino ad ora fornito risultati contrastanti per quanto una metanalisi di Gan e coll.(2005), effettuata su 6 studi, suggerisce che gli ICS possono determinare una modesta riduzione della conta cellulare totale, dei neutrofili, e dei linfociti ma non modificano gli eosinofili e i livelli di IL8.

Anche i risultati delle biopsie bronchiali non hanno consentito di giungere a risultati univoci.

Gizycki e coll. (2002) in 24 pazienti hanno osservato che il FP (1000 mcg die x 3 mesi) riduce i mastociti presenti nella mucosa ma aumenta i neutrofili. In uno studio condotto su 140 pazienti che hanno assunto SCF (salmeteolo + fluticasone) per 13 settimane Barnes e coll. (2006) hanno dimostrato una riduzione degli eosinofili e dei linfociti CD8+ mentre il numero dei neutrofili e dei CD68+ (macrofagi/monociti) rimane invariato. Bourbeau e coll. (2006) hanno invece osservato una riduzione, con SCF ma non con il solo FI, sia dei linfociti CD8+ che dei CD68+. Più recentemente lo studio GLUCOID (Lapperre 2009) condotto su 26 pazienti ha dimostrato che il trattamento con FP (1000 mcg die) per 30 mesi è in grado di ridurre i CD8+, i CD4+ ed i mastociti mucosali

mentre determina un aumento sia delle aree di epitelio bronchiale integro che degli eosinofili. In concomitanza nell'espettorato indotto si osserva una riduzione dei neutrofili, dei macrofagi e dei linfociti.

Lo studio di Barbeau e coll., ma non quello di Lapperre e coll, evidenzia come ci sia un effetto sinergico tra ICS e LABA che è verosimilmente dovuto al fatto che la broncodilatazione indotta dai LABA consente di migliorare la deposizione degli ICS nel polmone. Inoltre gli ICS a livello molecolare riducono la tachifilassi dei B2 recettori e ne incrementano l'espressione cellulare ed, a loro volta, i LABA aumentano la sintesi e la funzione dei recettori degli steroidi.

Effetto sulla funzione respiratoria e sulla progressione della BPCO

Gli ICS potrebbero rallentare la progressione della BPCO ed il declino funzionale, inteso come perdita annuale del FEV₁, mediante diversi meccanismi: riducendo la frequenza delle riacutizzazioni, l'iperreattività bronchiale e l'infiammazione polmonare, fenomeno che è sotteso ai due precedenti ma di fatto questa ipotesi non ha trovato solide conferme sperimentali.

Numerosi ampi studi (EUROSCOPE, EUROSCOP, ISOLDE, LHS, TORCH) che hanno utilizzato il FEV₁ come marcatore del declino funzionale e le successive metanalisi non sono riuscite a confermare un positivo effetto degli steroidi inalatori sulla funzione polmonare. La metanalisi di Higland (2003) che comprende 6 RTCS (studi randomizzati controllati) con una durata superiore a 1 anni, dimostra un minor declino funzionale di $5 + 3,2$ ml/anno in favore degli ICS rispetto al placebo, dato però non statisticamente significativo. Nella metanalisi di Sutherland (2003), 8 RTCs della durata di almeno 2 anni, la differenza a favore degli ICS raggiunge invece la significatività (7,7 ml/anno) ma comprende uno studio pubblicato come abstract a cui è in gran parte attribuibile il risultato positivo. Nella analisi post hoc dello studio TORCH (Celli 2008), il declino della funzione respiratoria è significativamente ridotto per tutti i trattamenti

attivi rispetto al placebo ma non si sono osservate sostanziali differenze tra ICS in mono somministrazione ed in associazione rispetto alla sola terapia con il salmeterolo. Ovviamente i risultati devono però essere interpretati con cautela dato che si tratta di un lavoro post hoc e quello del declino funzionale non era un obiettivo primario dello studio, infatti il risultato sono privi di un'analisi di intention to treat che è stata invece applicata all'obiettivo primario (mortalità).

Nello studio GLUCOID (Lapperre 2009) della durata di due anni in cui sono stati arruolati 114 pazienti affetti da BPCO, steroido naïve, il FP (1000 mcg) rispetto al placebo riduce significativamente il declino funzionale di 86 ml/anno ($p < 0,001$) e determina un significativo miglioramento della iperreattività bronchiale. Nei soggetti che hanno sospeso, come da protocollo, dopo 6 mesi la terapia con FP si è osservato un peggioramento della funzione respiratoria (FEV₁) rispetto a quelli che lo hanno proseguito (differenza -70 ml/anno) a cui si associa un aumento della iperreattività bronchiale ($-2,6$ doppie dosi, $p < 0,001$). Ancora una volta dobbiamo constatare una significativa difformità nella risposta agli steroidi che potrebbe sottendere l'arruolamento nei diversi studi di soggetti con differenti caratteristiche fenotipiche, ad esempio nel lavoro di Lapperre e coll. si tratta di pazienti steroido naïve caratterizzati da un'elevata iperreattività bronchiale ($PC_{20} mch < 1$ mg/ml).

Effetto sulle riacutizzazioni, effetto della sospensione degli steroidi

Le riacutizzazioni hanno un impatto negativo nella storia naturale della BPCO in quanto determinano un peggioramento dei sintomi e della funzione respiratoria, una riduzione dell'attività fisica e della qualità della vita, inoltre aumentano il rischio di ulteriori riacutizzazioni, ospedalizzazioni e morte del paziente, generando un pericoloso circolo vizioso.

Numerosi studi hanno fornito evidenze a supporto del ruolo degli ICS, da soli o meglio

in combinazione con i LABA, nel ridurre la frequenza delle riacutizzazioni. I principali lavori sono presentati nella Tabella 1. I risultati di questi studi e di numerosi altri lavori controllati sono stati rielaborati con metodo meta analitico e negli ultimi anni sono state pubblicate ben 7 metanalisi che, a seconda delle metodologie statistiche utilizzate e degli RTCs presi in considerazione, giungono a conclusioni tra loro difformi. In una delle prime metaanalisi effettuate gli ICS da soli rispetto al placebo riducono le riacutizzazioni del 30% (Alsaeedi e coll. 2002). La metanalisi Cochrane di Nannini e coll. (2007), in cui sono stati inclusi 10 studi, dimostra una modesta riduzione delle riacutizzazioni con l'associazione LABA + ICS rispetto ai LABA da soli (RR rate ratio 0,82), mentre la metanalisi di Rodrigo e coll. (2009), che include 18 RTCs e 12.446 pazienti, dimostra che la diminuzione delle riacutizzazioni utilizzando le associazioni tra LABA e ICS rispetto ai LABA si verifica solo per le riacutizzazioni moderate (RR 0,84) ma non per quelle gravi (RR 0,91). L'NNT (numero di pazienti che è necessario trattare per evitare un evento) stimato è di 6 soggetti che devono essere trattati con l'associazione rispetto al LABA in monoterapia per evitare una riacutizzazione (Sobieraj 2008). Una più recente metanalisi di

Puham e coll. (2009) che utilizza sia evidenze di tipo diretto che indiretto di 35 RTCs (26,786 soggetti) ha dimostrato che gli ICS riducono le riacutizzazioni (OR 0,78) anche se in misura minore rispetto ai LABA ed ai LAMA. La metanalisi ha confermato un maggior effetto dell'associazione ICS e LABA rispetto ai soli LABA solo nei pazienti con un FEV₁ < 40% ma non in quelli con un FEV₁ > 40%. Il beneficio degli ICS nel prevenire le riacutizzazioni, verso placebo, anche se di entità minore rispetto ai precedenti lavori (RR 0,82) è stato confermato nella recente revisione sistematica di Agarwal e coll. (2010). Sempre al fine di valutare l'impatto clinico degli ICS sono stati disegnati degli studi che prevedono di valutare l'effetto della sospensione degli ICS, mantenendo la terapia con soli LABA, sul rischio di incorre in future riacutizzazioni. Lo studio COPE (van der Valk 2002) della durata di 6 mesi ha dimostrato che la sospensione del FP (1000 mcg die) è associato ad un aumento del rischio di riacutizzazioni e la differenza nel tempo medio che precede la prima riacutizzazione tra il gruppo che ancora assumeva FP rispetto al placebo è stato di 36,4 giorni. Nello studio COSMIC (Wouters 2005), della durata di 1 anno e che ha arruolato 373 pazienti, la sospensione del FP

Tabella 1: Principali studi sull'effetto degli ICS nella prevenzione delle riacutizzazioni della BPCO.

Studio	N°	Farmaci	Durata studio	Frequenza delle riacutizzazioni (paziente/anno)			
				PL	ICS	LABA	ICS+LABA
TRISTAN	1465	SCF/FP/SAL/PL	1 anno	1.3*	1.05*	1.04*	0.97* ^o
ISOLDE	751	FP/PLAC	3 anni	1.32	0.99*	–	–
TORCH	6112	SCF/FP/SAL/PL	3 anni	1.13*	0.93*	0.97*	0.85*
Calverly 2003	1022	BUD+Fo/BUD/Fo/Pl	1 anno	1.80	1.60	1.85	1.38*
Szafransky 2003	812	BUD+Fo/BUD/Fo/Pl	1 anno	1.87	1.59	1.84	1.42*

* p < 0,05 raffrontato con placebo.

^o p < 0,05 raffrontato con LABA.

SCF: salmeterolo 50 mg x 2 die + Fluticasone propinato 500 mcg x 2 die.

FP: Fluticasone propinato 500 mcg x 2 die.

SAL: salmeterolo 50 mg x 2 die.

BUD + F: budesonide 320 mcg x 2 die + Formoterolo 9 mcg x 2 die.

BUD: budesonide 320 mcg x 2 die.

Fo: Formoterolo 9 mcg x 2 die.

riduce le riacutizzazioni lievi ma non modifica la frequenza delle riacutizzazioni moderate e gravi. Nell'attuale dibattito sugli ICS tale fenomeno viene interpretato, dai diversi autori, sia come dimostrazione dell'efficacia degli ICS che come possibile effetto rebound di tipo sistemico conseguente alla brusca sospensione degli steroidi.

Effetto sulla qualità della vita (QV)

Anche per quanto riguarda l'impatto degli ICS sulla QV i diversi lavori non hanno ottenuto risultati univoci. In due metanalisi Cochrane (Nannini 2007; Yang 2007) e nella metanalisi di Rodrigo e coll. (2009) gli ICS, da soli od in associazione con i LABA, migliorano la QV (ICS: WMD = -1,83; ICS + LABA WMD = -1,88), ma il risultato non è tale da raggiungere la soglia della significatività clinica definita come decremento di 4 punti del SGRQ. Nello studio GLUCOLD (Lapperre 2009) il FP (1000 mcg die) migliora in modo più incisivo la QV (-3,1 punti/anno, SGRQ punteggio per attività) e lo score dei sintomi (-0,1 punti/anno) rispetto ai risultati delle due precedenti metanalisi, mentre la sospensione dello steroide peggiora i sintomi e QV (1,7 punti/anno). Di contro in due recenti lavori è stato dimostrato un lieve peggioramento della QV durante il trattamento con ICS rispetto al placebo (Ferguson 2008, Azueto 2009).

Effetto sulla mortalità

I primi studi osservazionali basati su database amministrativi e gli studi retrospettivi che utilizzano i risultati di precedenti RTCs (studio ISEEC: Inhalation Steroid Effect Evaluation in COPD) hanno dimostrato una riduzione della mortalità per tutte le cause nei pazienti che utilizzavano cronicamente gli ICS (Sin 2005). Ovviamente questi risultati, estremamente importanti per le loro implicazioni terapeutiche, dovevano essere confermati o meno in successivi lavori prospettici.

Lo studio TORCH (Calverly 2007) della durata di tre anni ha dimostrato che il FP da solo od in combinazione con il salmeterolo non è in grado di ridurre la mortalità per tutte le cause

rispetto al placebo nei pazienti affetti da BPCO anche se il risultato raggiunto (-17,5%) è al limite della significatività statistica. Una successiva metanalisi condotta su 11 RTCs che ha incluso RTCs della durata di almeno 6 mesi non dimostra che gli ICS sono in grado di aumentare, ad 1 anno, la sopravvivenza dei pazienti (Drummond 2008). Anche la più recente metanalisi di Loke e coll. (2010) in cui sono stati analizzati 23 RTCs non ha dimostrato che gli ICS riducono la mortalità generale e quelle per cause cardio vascolari.

Possibili svantaggi dell'impiego cronico degli ICS

Il più comune effetto collaterale degli ICS è rappresentato dalla candidosi orofaringea e dalla disfonia. Elevate dosi di ICS inalatori si associano ai noti effetti collaterali degli steroidi: cataratta, osteoporosi, aumento della glicemia, atrofia cutanea e soppressione dell'asse ipotalamo ipofisario.

Recentemente alcuni lavori (Wedzicha 2008) e metanalisi hanno suggerito che l'impiego degli steroidi inalatori, nei pazienti affetti da BPCO ma non negli asmatici, a dosi elevate possono aumentare il rischio di incorrere in polmoniti (Drummond 2008, Rodrigo 2009).

La difficoltà dell'interpretazione dei risultati: ICS nella BPCO a che punto siamo?

La storia dell'impiego degli ICS nella BPCO ha avuto nel tempo notevoli capovolgimenti e tutt'ora non si vede ancora chiaramente una "luce alla fine del tunnel" (Wedzicha 2005) come risulta dalla mancanza di definitive evidenze pro o contro l'uso degli ICS come abbiamo riassunto nei paragrafi precedenti. Forse l'attuale incertezza è dovuto al fatto che una effettiva utilità terapeutica degli ICS deve confrontarsi con due problemi tutt'ora aperti (1) il disegno e la metodologia statistica adottata per analizzare i risultati degli RTCs; (2) l'eterogeneità dei pazienti con BPCO e l'esistenza di fenotipi con diversa sensibilità ai farmaci.

Metodologia statistica

Alcuni autori (Suisa 2008, Suisa e Barnes 2009) hanno sollevato delle critiche puntuali riguardo la metodologia degli RTCs, in particolare dei primi studi effettuati, che sostengono l'utilità degli ICS. I punti più rilevanti sono i seguenti:

Sospensione degli ICS: gli RTCs che indagano l'efficacia degli ICS sono in effetti, secondo Suisa e coll., studi che valutano l'effetto della sospensione degli ICS. Infatti al momento della randomizzazione il trattamento con ICS, assunto da circa il 50% dei pazienti prima dell'arruolamento, viene bruscamente sospeso nei soggetti che dovranno utilizzare il placebo o i soli broncodilatatori a lunga durata. La sospensione dello steroide si può associare ad un effetto rebound secondario alla soppressione dell'asse ipotalamo ipofisario o ad altri effetti non terapeutici degli steroidi. In una recente rielaborazione di questi RTCs, Suisa e coll., hanno osservato che l'effetto protettivo nei confronti della prima riacutizzazione degli ICS è presente solo nei soggetti che erano precedentemente in terapia con ICS (HR 0,7) e non in quelli steroidi naive (HR 1,1).

Mancato follow up dei pazienti: i primi RTCs che hanno valutato l'impatto degli ICS sulle riacutizzazioni non hanno effettuato un follow up completo fino al termine dello studio dei pazienti che si ritirano dallo studio (manca dell'analisi intention to treat). Questo fenomeno tende a sovrastimare l'efficacia dei trattamenti attivi ed anche degli ICS, questo non si verifica nei più recenti RTCs come lo studio TORCH (Calverly 2007) ed OPTIMA (Aaron 2007) per quanto riguarda gli obiettivi primari.

Incompleta analisi dei dati: negli studi che confrontano diversi farmaci, da soli od in associazione, con il placebo manca un'analisi che consente di valutare indipendentemente il contributo dei diversi trattamenti (2 x 2 factorial study design). Utilizzando tale tipo di analisi l'effetto di riduzione della mortalità nello studio TORCH (Calverly 2007) è da attribuirsi prevalentemente all'effetto del LABA e non dell'ICS.

Immortal time bias: gli studi osservazionali che valutano retrospettivamente l'effetto positivo degli ICS nel ridurre la mortalità per tutte le cause introducono un cosiddetto vantaggio di sopravvivenza in quanto tutti i soggetti entrano nella coorte osservazionale nello stesso momento ma solo i soggetti che sopravvivono potranno ricevere un trattamento con ICS mentre gli eventi mortali vengono calcolati dal tempo zero, inizio della coorte, nei soggetti non trattati con ICS. Le osservazioni metodologiche di Suisa e coll. (2008), sopra riportate, evidenziano come il vantaggio terapeutico delle associazioni tra ICS e LABA siano in gran parte dovute ai LABA e non agli ICS. Ma la storia delle reanalisi non è terminata e recentemente Keene e coll. (2008) hanno proposto una nuova analisi di alcuni RTCs (TRISTAN ed ISOLDE) utilizzando altre metodiche statistiche come il metodo di regressione poisson e il modello binomiale negativo confermando sostanzialmente l'efficacia degli ICS e dell'associazione tra ICS e LABA nella prevenzione delle riacutizzazioni. Il dibattito sui metodi di analisi e di interpretazione dei risultati degli RTCs sembra quindi essere arrivato ad un punto morto.

Eterogeneità dei pazienti affetti da BPCO

Il problema dell'utilità degli ICS non deve essere posto solo dal punto di vista metodologico ma anche clinico-biologico, di fatto come fa notare Sin (2010) in un recente editoriale "non può essere ignorato che le terapie con ICS è ampiamente utilizzata nei pazienti con BPCO ... e la spiegazione più plausibile è che i medici (ed i pazienti) usano terapie a base di ICS perché funzionano" il problema è capire perché, nel mondo reale, la cortico sensibilità dei soggetti con BPCO sembra una caratteristica più comune che negli RTCs.

Dal punto di vista clinico la BPCO è costituita da diversi fenotipi caratterizzati da differenti meccanismi etiopatogenetici in cui è ipotizzabile una differente risposta ai farmaci (Han e Agusti 2010). Nello studio GLUCOID (Lapperre 2009), dove è stato dimostrato un effetto positivo degli ICS, sono stati arruolati pazienti BPCO steroide naive con elevata

reattività bronchiale (PC2o metacolina 0,29 mg/ml), caratteristica che solitamente si associa ad una migliore risposta terapeutica e verosimilmente ad un particolare fenotipo della BPCO. Recentemente Hurst e coll. (2010) hanno descritto come possibile fenotipo della BPCO quello dei frequenti riacutizzatori e tra i fattori predittivi utili ad identificare il suddetto fenotipo, in particolare nei pazienti con BPCO moderata, sono per il sesso femminile una pregressa “storia di asma bronchiale” (OR 3,3) e per quello maschile una storia “di respiro sibilante” (OR 2,5). È ipotizzabile una contiguità clinica tra i dello studio di Hurst e colle ed i pazienti e dello studio di Lapperre e coll. dato che l’iperreattività bronchiale è correlata sia al “respiro sibilante” che alla storia di asma. Possiamo quindi ipotizzare che il “fenotipo dei frequenti riacutizzatori” potrebbe essere caratterizzato, anche nella BPCO moderata, da una maggior cortico sensibilità, ipotesi che dovrà essere confermata da futuri studi appositamente disegnati.

Kitaguki e coll. (2006), utilizzando la TAC del torace, hanno descritto la presenza di tre principali fenotipi nella BPCO: con prevalente enfisema, con prevalente ispessimento delle vie aeree, misto (enfisema + vie aeree), ognuno con una frequenza di circa il 30%. I soggetti con quadro di prevalente ispessimento delle vie aeree (tipo bronchite cronica. BC) sono caratterizzati, rispetto ai soggetti enfisematosi, da: un maggior BMI, un maggior numero di episodi di “respiro sibilante”, un maggior incremento della funzione respiratoria utilizzando i broncodilatatori e gli steroidi inalatori ed una più spiccata eosinofilia nell’espettorato. A conferma di tale osservazione Snoeck-Stroband (2008) e coll., nell’ambito dello studio GLUCOLD, hanno dimostrato che i soggetti con BC presentano un maggior quantità di eosinofili nell’espettorato rispetto ai BPCO senza BC. I soggetti con BPCO e maggior eosinofilia nell’espettorato rispondono meglio alla terapia con ICS (Siva 2007, Brightling 2000, Kitaguki e coll.) ed una strategia terapeutica steroidea finalizzata a ridurre il numero è in grado di diminuire del 62% le riacutizzazioni gravi.

Oltre all’esistenza di un fenotipo della BPCO maggiormente “cortico sensibile” bisogna tenere conto che nel mondo reale il fenotipo più comune tra i soggetti con ostruzione non reversibile ($FEV_1/FVC < 0,7$ post broncodilatatore), sintomatici e con età maggiore di 55 anni (Mash 2008) è rappresentato dall’asma e dall’asma in associazione con la BC e l’enfisema (55%) mentre i soggetti con solo E o BC costituiscono il 19% del totale (469 soggetti arruolati, 96 con BPCO). Anche se si può non concordare con gli autori con la definizione dell’asma con ostruzione non reversibile come “fenotipo della BPCO” bisogna comunque constatare che esistono nella “vita reale” delle ampie aree di sovrapposizione tra asma e BPCO (overlap syndrome). Coesistenza che potrebbe interessare, nei soggetti di età superiore ai 60 anni, il 40% dei pazienti (Gibson 2009). Recentemente nell’“Official ATS Public Policy Statement: novel risk factor and the global burden of COPD” l’asma è stata riconosciuta come un possibile fattore di rischio per lo sviluppo della BPCO (Han e coll. 2010) ed è ovvio che la presenza di una componente “asmatica” può predisporre in questi soggetti ad una maggior cortico sensibilità.

In conclusione la “luce al di là del tunnel” ci potrà giungere non solo da una miglior definizione del disegno degli RTCs che utilizzano gli ICS ma anche da una più precisa fenotipizzazione dei soggetti arruolati negli RTCs, obiettivo ancora difficilmente trasferibile nella pratica clinica ma che deve essere affrontato almeno in sede di studi clinici. Inoltre una nuova aerea per future indagine potrebbe essere rappresentata dai pazienti con overlap syndrome, che solitamente non rientrano nei criteri di inclusione degli RTCS per l’asma o la BPCO, e per i quali attualmente non disponiamo, in mancanza di specifici studi, di precise indicazioni terapeutiche.

Bibliografia

Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146:545-555.

- Agarwal R et al. Inhaled corticosteroids vs placebo for preventing COPD exacerbations: a systematic review and metaregression of RTCs. *Chest* 2010; 137:318-325.
- Alsaeedi A et al. The effects of inhaled corticosteroids in COPD: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med* 2002; 113(1):59-65.
- Anzueto A et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes. *COPD* 2009; 6:320-329.
- Brightling CE, Monteiro W, Ward R, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356:1480-1485.
- Calverley PM et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease (TORCH). *N Engl J Med* 2007; 356:775-779.
- Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:332-338.
- Drummond MB et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable COPD: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300(20):2407-2416.
- Gan WQ et al. Effects of inhaled corticosteroids on sputum cell counts in stable COPD: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2005; 5:3.
- Gibson PG, Simpson L. The overlap syndrome of asthma and COPD: what its features and how important is it? *Thorax* 2009; 64:728-735.
- Han ML, Agusti A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes: The Future of COPD *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:598-604.
- Highland KB et al. Long term effects of inhaled corticosteroids on FEV₁ in patients with COPD – A meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 138:969-973.
- Hurst JR et al. Suceptibility to exacerbation in COPD. *N Engl J Med* 2010; 363:1128-1138.
- Keene ON et al. Statistical analysis of exacerbation rates in COPD: TRISTAN and ISOLDE revisited. *Eur Respir J* 2008; 32:17-24.
- Lapperre TS et al. Effects of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in COPD: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151:517-527.
- Loke YK. Risk of myocardial infarction and cardiovascular death associated with inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J* 2010; 35:1003-1021.
- Marsh SE et al. Proportional classifications of COPD phenotypes *Thorax* 2008; 63:761-767.
- Nannini L et al. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for COPD. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (4):CD003794.
- Postma DS, Calverly P. Inhaled corticosteroids in COPD: a case in favour. *Eur Respir J* 2009; 34:10-12.
- Puhan MA et al. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with COPD: a network metaanalysis. *BMC Med*. 2009; 14:7:2.
- Rodrigo GJ et al. Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD: A systematic review. *Chest*. 2009; 136:1029-1038.
- Sin DD et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:992-997.
- Sin DD, Man SFP. Steroids in COPD: still up in the air. *Eur Respir J* 2010; 35:949-951.
- Siva R et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007; 29:906-913.
- Sobieraj DM et al. Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in COPD: a meta-analysis. *Clin Ther*. 2008; 30(8):1416-1425.
- Suissa S et al. Methodological issues in therapeutic trials of COPD. *Eur Respir J*. 2008; 31(5):927-933.
- Suissa S, Barnes PJ. Inhaled corticosteroids in COPD: the case against. *Eur Respir J* 2009; 34:13-16.
- Sutherland Er et al. Inhaled corticosteroids reduced the progression of airflow limitation in COPD: a meta on FEV₁ in patients with COPD – meta-analysis. *Thorax* 2003; 58:937-941.
- van der Valk P et al. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1358-1363.
- Wouters EF et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005; 60:480-487.
- Yang IA et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2. CD002991.
- Wedzicha JA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:19-26.

In ordine sparso, ma non ... troppo!

Mario De Palma

Caro Antonio, ho letto con interesse il tuo editoriale, *“Come sempre: in ordine sparso”*, comparso sul fascicolo 4/2010 di *Pneumorama*. Come altre volte, hai sinteticamente ben puntualizzato un aspetto critico dell’azione e della comunicazione dell’area pneumologica. Nel corso dei due ultimi anni, *Anno del Respiro* e *Anno del Polmone*, pur caratterizzati da molte manifestazioni indirizzate alle Istituzioni ed alla popolazione, non sembrano aver lasciato tracce incisive e durature fra gli addetti ai lavori, nell’opinione pubblica, fra i cittadini. Molti non se ne sono accorti o hanno rapidamente dimenticato i messaggi a loro pervenuti, non molto coordinati e discontinui. La tua ipotesi, sottolineata dal titolo, è che la causa sta nel fatto che si continua a procedere in ordine sparso, all’insegna dell’individualismo e dell’intermittenza comunicativa. Credo di poter essere un testimone di lungo corso per esprimere un parere. Infatti, anche se, dopo un lungo periodo di militanza, mi sono allontanato in progressione dagli ambienti ufficiali, seguo sempre assiduamente lo svolgimento delle attività pneumologiche e soprattutto posso partire da un editoriale (purtroppo debbo citarmi) pubblicato sulla *Rassegna di Patologia dell’Apparato Respiratorio* 2005,20,161 dal titolo *Quale Pneumologia? Soliti nomi, nuove famiglie*. Di fronte al moltiplicarsi delle sigle riferibili all’area respiratoria e al parallelo impoverimento del peso politico della Pneumologia italiana, esprimevo la speranza di veder cambiare concordemente e democraticamente le regole instaurate individualmente, per recuperare, finalmente

compatti, un credito politico e sociale evidentemente scossi. Debbo riconoscere che da allora, soprattutto per l’azione incisiva dei due Presidenti AIPO e SIMeR, Antonio Corrado e Cesare Saltini e dei loro successori, molte cose sono cambiate con semplificazioni societarie e azioni dirette a instaurare rapporti collaborativi più efficaci e omogenei. In parallelo, però, va detto che le ricadute nel campo della continuità della comunicazione e dell’azione sociale e istituzionale, seppur tentate, sono risultate ancora poco efficaci. Troppi anni erano passati e di questo ne abbiamo colpa tutti noi vecchi pneumologi, concentrati in ottimi congressi e convegni scientifici, indubbiamente sempre più adeguati agli standard internazionali, ma troppo distratti sulle necessarie ricadute dei contenuti scientifici sull’opinione pubblica e incapaci di utilizzare i moderni mezzi di comunicazione sociale per rendere più visibili i problemi dell’assistenza pneumologica. Negli anni, abbiamo visto, senza saperli imitare, gli esempi di altre specialità (ad es. cardiologia e oncologia) che, utilizzando specifiche fondazioni e istituzioni, usando i mezzi più moderni della comunicazione, hanno saputo informare e convincere la politica, l’organizzazione sanitaria, i mass media e conseguentemente l’opinione pubblica, con ottimi risultati pratici. Anche la Pneumologia aveva una struttura utile come la Federazione Italiana contro le Malattie Polmonari Sociali e la Tubercolosi (FIMPST), artefice in passato delle meritevoli campagne antitubercolari e dei primissimi messaggi per l’ambiente e la lotta al fumo di tabacco. Non è stata però capace di adeguarla al trascorrere dei tempi e quando

tardivamente (1998) ha pensato di darle nuovo slancio organizzativo, non ha saputo sostenerla, capirla, accompagnarla nella necessaria azione penetrativa politica, per finire anzi con il creare nel 2002 una fondazione parallela, concorrente, quanto inconcludente e dispendiosa.

Oggi però è inutile continuare a piangere sul latte versato, sul credito gestionale assistenziale diminuito, sugli organici ospedalieri insufficienti e non rinnovati, sui mancati riconoscimenti alla didattica pneumologica universitaria, su quanto altro non torna, e non è poco, nella specialità. Oggi affinché il canto gregoriano delle assisi congressuali, sempre validissimo agli stretti fini scientifici, non rimanga sul piano pratico e assistenziale una sterile esercitazione da cattedrale, è indispensabile sostenere e affiancare l'azione delle due Società scientifiche tradizionali, le più strutturate sul territorio regionale e nazionale, perché possano, insistendo nell'azione intrapresa recentemente anche in ambito istituzionale

e federativo, riconquistare il terreno perduto nel campo della comunicazione e della visibilità operativa. Anche *Respiro*, da te generosamente tenuto in vita, se giustamente aiutato e sostenuto, potrebbe aumentare la sua sfera di azione e raggiungere territori e risultati insperati, necessari al riconoscimento dell'importanza della patologia respiratoria e della specialità pneumologica, indispensabili per i diritti e le necessità dei malati.



PneumoTrieste 2011

TRIESTE
4-6 aprile

HOTEL SAVOIA
EXCELSIOR PALACE



Centro Italiano Congressi C.I.C.

Corso Trieste, 42
00198 Roma
Tel: +39 06 8412671
Fax: +39 06 8412687
segreteria@pneumotrieste.org
www.pneumotrieste.org
www.centroitalianocongressi.it

Smartphone e pneumologia

Stefano Picciolo

L'informatica applicata alla nostra specialità fin dai primi momenti ha semplificato la vita degli pneumologi che, come racconta chi è più anziano di me, dovevano fare i conti a mano e utilizzare carta millimetrata e squadretta quando si trattava di interpretare gli esami di funzionalità respiratoria.

Al giorno d'oggi non si può più prescindere dall'avere a che fare con un personal computer non fosse altro per l'esecuzione di una spirometria o la visualizzazione degli esami d'imaging. Inoltre, per l'aggiornamento professionale Internet molto spesso sostituisce trattati e manuali, ma ormai anche la classica rivista scientifica cartacea. Da qualche anno, uno spazio sempre maggiore se l'è ritagliato lo smartphone, il cosiddetto *telefonino* intelligente.

Le preferenze degli utilizzatori per il telefonino sono state molto variabili nel corso degli anni: si è passati dal rifiuto totale e categorico fino alla dipendenza completa; dalla ricerca della quasi intangibilità del dispositivo al display sempre più ampio; dalla tastiera completa di tutti i caratteri alfabetici, all'eliminazione totale di quest'ultima in favore del touch screen. Oggetti sempre costosi, ancora oggi talvolta superano il prezzo di un personal computer completo di monitor e stampante e soprattutto superati dopo 6 mesi dall'uscita sul mercato. Colpo di grazia: si stima che in tempi brevi si accederà ad Internet più dal telefonino che dal personal computer. Smartphone vuol dire telefono furbo, intelligente. Hanno un proprio sistema operativo (per citare qualche nome Android, iOS, Symbian, Windows Phone) che offre agli sviluppatori la possibilità di usufruire di alcune caratteristiche uniche di questi dispositivi: portabilità, touch screen,

localizzazione dell'utente, fotocamera, sensori come l'accelerometro, ma soprattutto la costante connessione alla rete.

Di *app* (anche dette comunemente programmi o applicazioni) ne sono state sviluppate in quantità (se ne contano circa 200-300.000 per le piattaforme Android e iOS) ed esse sono catalogate ed acquistabili attraverso un sistema centralizzato chiamato Google Market, App Store o Ovi Store. Ciò ne facilita la ricerca ed il confronto delle funzionalità. Purtroppo non tutte sono davvero utili.

Nel campo medico l'FDA ha da poco iniziato a regolamentarle, approvandone finora soltanto due. D'altra parte, risulta davvero difficile pensare di poter effettuare una spirometria soffiando sul microfono del telefono o sostituire con quest'ultimo lo stetoscopio e soprattutto l'orecchio del medico!

Ma come sfruttare al meglio questi costosi dispositivi? Innanzitutto utilizzandoli per una delle funzioni per cui sono stati studiati, cioè come agenda, con la peculiarità che i dati possono essere archiviati su Internet e quindi non ci si deve preoccupare in caso di smarrimento del telefono. Per fare un esempio: chi utilizza i servizi di Google come Gmail potrà con facilità sincronizzare la rubrica dei contatti, gli appuntamenti e le e-mail con pochi tocchi sui telefoni Android ed iPhone. Qualunque modifica effettuata sul telefono o sul PC sarà, in maniera istantanea e senza nessun ulteriore passaggio, riportata sugli altri dispositivi collegati.

Lo stesso principio vale se utilizziamo i sistemi di archiviazione dei documenti basati sul Web: perché non sostituire i *pen drive usb* con un servizio come *Dropbox* (<http://db.tt/t2ZG1FM>) che ci fornisce gratuitamente capacità di archiviazione

online con il vantaggio che su ogni PC connesso saranno presenti automaticamente gli stessi file. E questi saranno sempre accessibili anche dal proprio smartphone. La fotocamera, oltre che per la funzione per cui è stata pensata cioè scattare foto, può essere sfruttata in maniera produttiva ad esempio per scansare codici a barre come i QR-Code, l'evoluzione delle classiche barrette verticali che possono, in poco spazio, contenere migliaia di caratteri di testo, link a siti web, biglietti da visita. Basterà puntare la fotocamera verso una rivista, una cartella clinica, un biglietto da visita e perché no, verso una slide durante un congresso ed acquisire istantaneamente dati del paziente, numero di telefono o e-mail di un collega o un link ad un articolo scientifico presente su PubMed. Che ne pensate poi dell'applicazione che rileva istante per istante la frequenza cardiaca appoggiando il polpastrello sull'obiettivo della fotocamera?



La connessione costante ad Internet e l'ampia capacità di archiviazione di questi dispositivi, li rende un ottimo strumento per una rapida consultazione. L'offerta di applicazioni di Anatomia (ad es. l'atlante Netter),

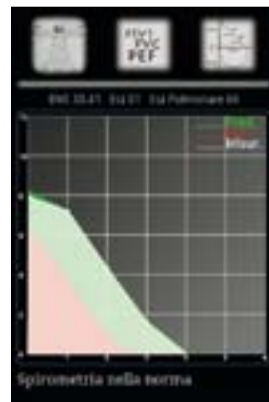
di interi libri o altri strumenti di riferimento per varie specialità (ad esempio Medscape) o calcolatori con cui ottenere rapidamente dalla clearance della creatinina allo stadio TNM è molto ampia. Molto utile inoltre avere sempre a disposizione il prontuario farmaceutico con tutte le schede tecniche dei farmaci e la possibilità di verificare le interazioni fra essi. Se vogliamo passare alle applicazioni ben più complesse si va dal monitoraggio in tempo reale dei parametri dei pazienti in terapia intensiva, alla cartella clinica, o all'accesso agli esami radiologici con tutta la comodità di consultazione del touch screen.

Insomma, la categoria Medicina dei vari app store è abbastanza ricca, anche se vanno ben discriminate le applicazioni davvero utili per la propria professione da quelle soltanto carine da vedere o ludiche.

Ho voluto dare il mio contributo alle applicazioni per smartphone per lo pneumologo con due software per piattaforma Android: *Spiroidroid* e *Hai Sonno? Rischio Apnee Notturme*. *Spiroidroid*, attraverso l'inserimento dei dati del paziente e dei



valori misurati in una spirometria, permette di calcolare valori predetti con le percentuali e l'LLN (fra l'altro non presente in tutti i software degli spirometri) e di disegnare curva predetta, LLN e misurata dando un'interpretazione dei dati basata



sull'algoritmo ATS/ERS 2005. *Hai Sonno? Rischio Apnee Notturme* è stato già scaricato oltre 8000 volte e raccoglie in un unico software i più diffusi questionari o le scale per lo screening delle apnee ostruttive del sonno, avendo lo scopo di diffondere la conoscenza della patologia fra gli utenti e fornendo uno strumento sempre a portata di mano per il medico che ha a che fare con questi pazienti.





ATS 2011 • DENVER COLORADO MAY 13-18

Where today's science meets tomorrow's care



A SELECTION OF CLINICAL & SCIENTIFIC SESSIONS

- Comparative Effectiveness Research
- Patient Comfort During Mechanical Ventilation
- Stem Cells & Regenerative Medicine in Lung Disease & Transplantation
- Air Pollution & Immunity
- Prenatal Exposures & Predisposition to Adult Lung Disease
- TB & Tobacco: New Advances from Bench to Bedside in Immunology, Epidemiology & Prevention
- Improving Communication & Resolving Conflict at the End of Life+
- Evolving Concepts in Lung Transplantation*

*Postgraduate Course
+Workshop

"The great strength of the ATS International Conference is that scientists and clinicians—some of the best in the field—present findings and discuss clinical issues side by side."

—Imad Haddad, MD

"The conference helps clinicians better understand the evolution of the most advanced treatments. Attendees hear from investigators themselves—from the scientists who performed the first studies to the clinicians who are applying those ideas to patient care."

—Karen A. Fagan, MD

THE AMERICAN THORACIC SOCIETY'S INTERNATIONAL CONFERENCE IS RECOGNIZED AS THE WORLD'S PREMIER EDUCATIONAL PROGRAM FOR RESEARCHERS AND CLINICIANS IN ADULT AND PEDIATRIC PULMONARY, CRITICAL CARE AND SLEEP MEDICINE.

SET YOUR FOCUS: With 500 sessions, 800 speakers and 5,800 original scientific research abstracts and case reports, ATS 2011 offers attendees a broad spectrum of topics so that they can learn about developments in many fields or concentrate on a specific area of respiratory medicine.

LEARN FROM THE BEST: Outstanding researchers and clinicians will present their latest findings at symposia, year-in-review sessions and postgraduate courses.

PRACTICE AT THE FOREFRONT: No other meeting provides as much information about how the science of respiratory, critical care and sleep medicine is changing clinical practice.

NETWORK: The ATS International Conference draws the most knowledgeable scientists and dedicated clinicians from around the world and provides a collegial environment for exchanging ideas.

To learn more about these and other sessions and to register, go to

www.thoracic.org/go/international-conference



We help the world breathe
PULMONARY • CRITICAL CARE • SLEEP

La Ciclesonide nell'asma: una nuova molecola tra gli steroidi inalatori

Alfredo Potena

Le principali linee guida internazionali sottolineano che il paziente con asma persistente "deve" essere trattato con corticosteroidi inalatori (CSI), farmaci che rappresentano il trattamento cardine nell'asma bronchiale. Gli studi relativi a fluticasone, budesonide e beclometasone hanno offerto risultati importanti sul controllo della malattia, dimostrandone l'efficacia clinica ed una significativa capacità di riduzione dell'infiammazione nelle vie aeree. La Ciclesonide, disponibile in commercio in Italia con il nome di Alvesco, è un nuovo CSI dotato di interessanti effetti farmacologici che lo pongono all'attenzione di chi è solito trattare pazienti affetti da asma bronchiale con lunghi e ripetuti cicli di terapia. L'elemento innovativo della Ciclesonide è quello di diventare attivo solo quando raggiunge le vie aeree distali e questo aspetto consente la riduzione significativa della comparsa di sintomi laringei e faringei che vanno dalla semplice raucedine alla comparsa di infezioni da candida. La Ciclesonide viene somministrata in soluzione aerosolica attraverso un inalatore pre-dosato che impiega l'idrofluoroalcano (HFA) come gas propellente. Alla base di una efficace azione terapeutica c'è l'elevata deposizione polmonare della Ciclesonide che, essendo rilasciata come pro-farmaco inattivo, viene idrolizzata dalle esterasi intracellulari polmonari in un metabolita attivo, la des-isobutiril-ciclesonide (des-CIC) a bassa biodisponibilità, rapida clearance ed elevato legame farmaco proteico che riducono l'esposizione sistemica al farmaco. Queste ed altre proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche limitano la quantità di molecola attiva in sedi extra-polmonari, riducono l'incidenza di effetti collaterali e garantiscono la stessa efficacia sia quando la Ciclesonide venga somministrata con il solo erogatore pressurizzato sia quando venga impiegato un distanziatore [1-3]. Alcuni studi randomizzati controllati hanno osservato

che la Ciclesonide è in grado di iniziare e mantenere il controllo in soggetti con asma persistente di qualunque livello di gravità e che è efficace almeno quanto gli altri CSI nel controllo e la stabilizzazione dei sintomi. La Ciclesonide, inoltre, è sempre stata associata ad eventi avversi sistemici o locali di intensità minima [4].

Dosi identiche di Ciclesonide, e Beclometasone o Budesonide hanno fornito risultati identici sul picco di flusso espiratorio (PEF); la capacità vitale forzata, invece è risultata più alta negli asmatici trattati con Ciclesonide.

Secondo un avvertimento della Food and Drug Administration (US) l'impiego di farmaci che agiscono sui sintomi dell'asma, come broncodilatatori a lunga durata di azione (LABA), non può prescindere da un'associazione con i corticosteroidi inalatori.

Le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche si sono rivelate vantaggiose per la riduzione dell'attività surrenalica in bambini asmatici trattati con altri corticosteroidi inalatori ad alte dosi nei quali il passaggio alla terapia con Ciclesonide ha consentito di normalizzare l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene [5]. A bassi dosaggi, 200 mcg/die, la Ciclesonide è stata confrontata a dosaggi analoghi di fluticasone propionato per un periodo di 8 settimane. Gli effetti comparativi tra le due molecole sono stati valutati, in trenta pazienti con asma lieve persistente, sulle resistenze delle vie aeree misurate con il metodo dell'oscillometria ad impulsi e sulla percentuale degli eosinofili nell'espettorato indotto. I risultati hanno dimostrato che la Ciclesonide, pur in assenza di significative variazioni spirometriche, induceva una minor resistenza a livello delle piccole vie aeree e una minore percentuale di eosinofili nella fase tardiva dell'espettorato indotto. Questi risultati indicano che, a bassi dosaggi, la Ciclesonide

migliora la funzione polmonare delle piccole vie aeree e riduce anche l'infiammazione [6,7]. L'impiego di Ciclesonide ad alto dosaggio, 320 mg per due volte al giorno in soggetti adulti con asma persistente grave di età tra i 18 ed i 75 anni, si è rivelato efficace nei confronti di sintomi e funzione polmonare non soltanto nel periodo di 12 settimane previste dal protocollo di studio, ma anche durante un periodo di 40 settimane nelle quali lo stesso protocollo era stato esteso. Un ulteriore raddoppio del dosaggio a 640 mcg per due volte al dì non ha apportato altri benefici, mentre l'impiego alle dosi standard di Ciclesonide per un lungo periodo non è risultato associato ad effetti collaterali locali, né ad effetti negativi sul dosaggio del cortisolo plasmatico [8].

Risultati interessanti sono stati osservati anche quando l'efficacia e la sicurezza di alti dosaggi di Ciclesonide sono state messe a confronto con l'assunzione di prednisolone orale in pazienti che facevano registrare un peggioramento dell'asma quando lo steroide inalatorio veniva sospeso. Il confronto tra 800 mcg di Ciclesonide due volte al giorno (iniziando da una dose di 800 mcg ogni 3 h dopo la randomizzazione) e prednisolone 40 mg/dì per 2 settimane non induceva differenze significative sui flussi espiratori forzati, sulla risposta alla metacolina e sui marcatori dell'infiammazione nell'espettorato o nel sangue. Rispetto all'uso di cortisone sistemico, inoltre, la Ciclesonide oltre ad offrire un'equivalente efficacia nel ripristinare il controllo della malattia ha prodotto una minore soppressione surrenalica di cortisolo [9]. L'uso di Ciclesonide negli atleti, una popolazione che presenta una maggior prevalenza di asma e di cui esistono poche informazioni in merito al trattamento, è stato valutato in uno studio retrospettivo condotto su un gruppo di atleti che aveva assunto la sola Ciclesonide come trattamento dell'asma per almeno tre mesi. Questa coorte è stata confrontata con un'altra di atleti che, per un periodo non inferiore, avevano assunto solo montelukast. La coorte che aveva assunto Ciclesonide, oltre a presentare una migliore funzione polmonare e valori inferiori di ossido nitrico nell'esalato rispetto al gruppo che assumeva montelukast, presentava anche un miglior

controllo dei sintomi ed una minore necessità di dover cambiare la terapia dell'asma [10]. L'introduzione in commercio, in Italia, di una nuova molecola come la Ciclesonide dotata di alcune caratteristiche peculiari di farmacocinetica e farmacodinamica offre allo pneumologo un'ulteriore arma terapeutica per l'asma bronchiale che certamente contribuirà a migliorare oltre ai singoli outcome, quali la compliance verso il farmaco, la funzione ventilatoria ed i sintomi, anche il numero di pazienti in grado di raggiungere un controllo ottimale della malattia.

Bibliografia

- [1] Nave R, Watz H, Hoffmann H, Boss H, Magnussen H. Deposition and metabolism of inhaled ciclesonide in the human lung. *Eur Respir J* 2010.
- [2] Nave R. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of inhaled ciclesonide. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48(4):243-252.
- [3] Engelstatter R, Szlavik M, Gerber C, Beck E. Once-daily ciclesonide via metered-dose inhaler: Similar efficacy and safety with or without a spacer. *Respir Med* 2009; 103(11):1643-1650.
- [4] Korenblat PE. Ciclesonide and the treatment of asthma. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11(3):463-479.
- [5] Heller MK, Laks J, Kovesi TA, Ahmet A. Reversal of adrenal suppression with ciclesonide. *J Asthma* 2010; 47(3):337-339.
- [6] Hoshino M. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma. *Allergol Int* 2010; 59(1):59-66.
- [7] Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonide versus other inhaled steroids for chronic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2):CD007031.
- [8] O'Connor BJ, Kilfeather S, Cheung D, Kafe H, Blagden MD, Schlosser N, Ayres JG, Weber HJ, Engelstatter R. Efficacy and safety of ciclesonide in patients with severe asthma: a 12-week, double-blind, randomized, parallel-group study with long-term (1-year) follow-up. *Expert Opin Pharmacother* 2010.
- [9] van den Berge M, Arshad SH, Ind PW, Magnussen H, Hamelmann E, Kannies F, Postma DS. Similar efficacy of ciclesonide versus prednisolone to treat asthma worsening after steroid tapering. *Respir Med* 2009; 103(8):1216-1223.
- [10] Koya T, Hasegawa T, Tanaka J, Kawakami H, Hayashi M, Kagamu H, Narita I, Arakawa M, Suzuki E. Effect of ciclesonide on bronchial asthma in athletes. *J Asthma* 2009; 46(10):1032-1036.



MedicAir opera da oltre 20 anni nel settore dell'assistenza sanitaria a domicilio, con una mission ben precisa: soddisfare il bisogno di salute di pazienti con patologie croniche invalidanti nel rispetto delle esigenze di ottimizzazione di costo e servizio espresse dalle strutture sanitarie. Il tutto partecipando attivamente a campagne di prevenzione e iniziative di sensibilizzazione.

Grazie alle **25 filiali presenti in Italia** oltre alle **4 sedi in Germania**, MedicAir garantisce una copertura capillare dell'intero territorio nazionale, rivolgendosi anche al contesto europeo.

Chi sceglie MedicAir può contare su di un partner ideale nella fornitura di servizi e assistenze domiciliari mirati al miglioramento della qualità della vita.

Sempre e ovunque vi sia la necessità, MedicAir risponde alle esigenze dei clienti offrendo una gamma ampia e specializzata di prodotti e servizi a domicilio:

- Ossigenoterapia
- Ventiloterapia
- Assistenza Protesica Maggiore
- Nutrizione Artificiale
- Assistenza Protesica Minore e Integrativa
- Apparecchiature per Diagnosi e cura Apnee del Sonno
- Dispositivi per il monitoraggio SIDS (Sindrome della morte improvvisa del lattante)
- Sistemi di Telemonitoraggio e teleassistenza



Estubazione del malato neuromuscolare: una procedura di routine o una sfida complicata?

Andrea Vianello, Luciana Paladini

L'insorgenza di Insufficienza Respiratoria Acuta (IRA) secondaria ad infezione del tratto respiratorio è una tra le più frequenti complicanze nei pazienti affetti da malattie neuromuscolari e spesso comporta la necessità di intubazione endotracheale [1]. Recentemente Bach e colleghi hanno riportato la loro esperienza sull'applicazione della Ventilazione Meccanica Non-Invasiva (NIV) combinata con l'assistenza meccanica alla tosse nel tentativo di facilitare l'estubazione dei pazienti affetti da malattie neuromuscolari che siano andati incontro ad IRA [2]. L'eventuale fallimento dell'estubazione è associato infatti ad una serie di rilevanti complicanze, quali l'aumento della mortalità intraospedaliera, una maggior frequenza di tracheostomia e l'allungamento della degenza nell'Unità di Terapia Intensiva [3]. Lo studio di Bach supporta l'ipotesi che una tempestiva assistenza alla ventilazione e alla tosse possa evitare pressoché completamente il fallimento dell'estubazione di pazienti neuromiopatici altrimenti "non svezabili" dalla ventilazione invasiva. Tuttavia, basandoci sulla nostra esperienza, consideriamo tale conclusione troppo ottimistica, in quanto, nonostante l'assistenza in-espiratoria, i nostri pazienti neuromiopatici presentano non raramente difficoltà all'atto dell'estubazione [4].

Il fallimento dell'estubazione in questa categoria di pazienti è riconducibile a tre problematiche: 1) la debolezza dei muscoli inspiratori che è responsabile di una progressiva ipoventilazione; 2) l'alterazione del meccanismo della tosse che comporta una ridotta capacità di clearance delle vie aeree, con accumulo di secrezioni bronchiali e formazione di atelettasie; 3) l'incapacità di proteggere adeguatamente le alte vie aeree, con conseguente rischio elevato di inalazione di cibo o saliva.

Sebbene concordiamo sull'utilità dei protocolli basati sull'assistenza alla ventilazione e alla tosse nel facilitare lo svezamento e ridurre la mortalità [5], crediamo tuttavia che rimanga cruciale considerare l'eventuale coesistenza di un'alterazione del meccanismo della deglutizione e che l'estubazione rimanga di difficile attuazione per un consistente numero di pazienti neuromuscolari a causa della possibile inalazione di cibo o saliva. Ad indiretta conferma di ciò, è da notare che Bach e colleghi hanno escluso dal protocollo di studio i pazienti con Sclerosi Laterale Amiotrofica di tipo bulbare in stadio avanzato, i quali in genere presentano una significativa compromissione del meccanismo della deglu-

ABBONARSI PER NON PERDERE UN NUMERO

COME ABBONARSI:

Versamento su c/c postale n. 34827204
intestato a MIDIA srl - Via Cesare Beccaria 3
34133 TRIESTE

Acquisto online sul sito www.midiaonline.it

* L'abbonamento a 4 numeri ha inizio con il primo numero in uscita dopo l'effettuazione del pagamento



4 numeri € 36,00*

MIDIA
EDIZIONI

MIDIA srl
Tel. 040 3720456 - Fax 040 3721012
midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it

tizione. Inoltre, gli stessi Autori riportano una bassa percentuale di successo nell'estubazione dei bambini con Atrofia Muscolare Spinale di tipo 1, anch'essa caratterizzata da una compromissione della muscolatura ad innervazione bulbare [6]. Ciò nonostante, gli Autori non sottolineano a sufficienza come la disfagia sia un problema molto frequente tra i malati neuromuscolari [7] e come il rischio di inalazione possa essere accentuato dalla tachipnea, dalla dispnea e dalla necessità continuativa di NIV spesso riscontrabili dopo l'estubazione. A tal proposito è da sottolineare che il ricorso ad una regolazione del ventilatore basata sul rilascio di alti volumi correnti ad una ridotta frequenza respiratoria potrebbe assicurare al paziente il "tempo libero" necessario per un'adeguata fase di masticazione e deglutizione tra due successive insufflazioni [8].

Detto questo, crediamo pertanto sia necessaria un'attenta valutazione della capacità di deglutizione, prima di procedere all'estubazione di pazienti con affezioni neuromuscolari. In particolare il Gilardeau score, che fornisce una classificazione funzionale della compromissione della deglutizione [9], potrebbe essere calcolato prima dell'intubazione, ed inserito tra i criteri di estubabilità: i pazienti con punteggio elevato dovrebbero essere esclusi dall'estubazione e sottoposti a tracheostomia, considerato il severo rischio di inalazione.

Un'ulteriore osservazione derivante dall'esperienza di Bach è che l'adozione del protocollo di estubazione rende tale procedura estremamente laboriosa, dal momento che essa richiede l'applicazione dell'assistenza alla tosse finanche ogni 30 minuti, al fine di rimuovere le secrezioni bronchiali e riportare la Saturazione Ossiemoglobinica al 95%. In tale situazione, pur in presenza di un protocollo standardizzato, è difficile pensare che esso possa essere rispettato rigorosamente dal personale sanitario, soprattutto durante le ore notturne quando è presente un numero ridotto di infermieri; di conseguenza, diventa essenziale il supporto dei familiari e degli altri care-giver non professionali adeguatamente addestrati [10]. In questo contesto, l'applica-

zione del protocollo diviene difficile in tutti i casi in cui venga a mancare un'adeguata capacità e/o possibilità di collaborazione da parte di queste figure.

In conclusione, nonostante siamo stati favorevolmente colpiti dai risultati di Bach e colleghi, rimangono le nostre perplessità: l'estubazione del malato neuromuscolare è davvero una procedura di routine o resta piuttosto una sfida complicata?

Bibliografia

- [1] Metha S. Neuromuscular disease causing acute respiratory failure. *Respir Care* 2006; 51:1016-1021.
- [2] Bach J, Gonçalves MR, Hamdani I, Winck JC. Extubation of patients with neuromuscular weakness: a new management paradigm. *Chest* December 29, 2009, doi:10.1378/chest.09-2144.
- [3] Epstein SK. Extubation failure: an outcome to be avoided. *Crit Care* 2004; 8:310-312.
- [4] Vianello A, Arcaro G, Braccioni F, Gallan F, Marchi MR, Chizio S, Zampieri D, Pegoraro E, Salvador V. Prevention of extubation failure in high-risk patients with neuromuscular disease. *J Crit Care*. 2011 Jan 25 [Epub ahead of print].
- [5] Racca F, Del Sorbo L, Mongini T, Vianello A, Ranieri VM. Respiratory management of acute respiratory failure in neuromuscular diseases. *Minerva Anestesiol*. 2010; 76:51-62.
- [6] Bach JR, Niranjana V, Weaver B. Spinal muscular atrophy type 1: A noninvasive respiratory management approach. *Chest* 2000; 117(4): 1100-1105.
- [7] Willig TN, Paulus J, Lacau ST et al. Swallowing problems in neuromuscular disorders. *Arch Phys Med Rehabil* 1994; 75:1175-81.
- [8] Bach JR, Gonzalez M, Sharma A, Swan K, Patel A. Open gastrostomy for noninvasive ventilation users with neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89:1-6.
- [9] Willig TN, Gilardeau C, Kazandjian MS. Dysphagia and nutrition in neuromuscular disorders. In: Bach JR, ed. *Pulmonary Rehabilitation. The obstructive and paralytic conditions*. Philadelphia: Hanley & Belfus, 1996; 353-369.
- [10] Goncalves MR, Bach JR. Mechanical Insufflation-Exsufflation Improves Outcomes for Neuromuscular Disease Patients with Respiratory Tract Infections: A Step in the Right Direction. *Am J Phys Med Rehabil* 2005; 84:89-91.

RESMED



Sistema S9
con umidificatore integrato

Il futuro nel trattamento delle apnee ostruttive del sonno

ResMed EPN Italy

Via Soldani 10 - 21021 Angera (Va)

Tel. +39 0331 169 46 95 - Fax +39 0331 169 46 90

infoitaly@resmed.com

S9™ | Series
More. Comfort.

COMMENTI DELLA LETTERATURA INTERNAZIONALE

BPCO

L'insufficienza renale cronica – Una comorbidità trascurata della BPCO

Chronic renal failure – A neglected comorbidity of COPD

Chest 2010; 137:831-837

Commento di Ernesto Crisafulli

RIABILITAZIONE

Effetto della obesità sulla prestazione di camminata o pedalata che segue l'intervento riabilitativo dei pazienti BPCO

The impact of obesity on walking and cycling performance and response to pulmonary rehabilitation in COPD

BMC Pulmonary Medicine 2010; 10: 55 – <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/10/55>

Commento di Enrico Clini

TERAPIA INTENSIVA RESPIRATORIA

Indagine europea sulla pratica della ventilazione non invasiva

A European survey of noninvasive ventilation practices

Eur Respir J 2010; 36: 362-369

Commento di Michele Vitacca

Insufficienza renale cronica – Una comorbidità trascurata della BPCO

Chronic renal Failure – A neglected comorbidity of COPD

Raffaele Antonelli Incalzi; Andrea Corsonello; Claudio Pedone; Salvatore Battaglia; Giuseppe Paglino and Vincenzo Bellia on behalf of the Extrapulmonary Consequences of COPD in the Elderly Study Investigators

Chest 2010; 137: 831-837

L'Abstract originale

Background

To the best of our knowledge, the association between COPD and chronic renal failure (CRF) has never been assessed. Lean mass is frequently reduced in COPD, and the glomerular filtration rate (GFR) might be depressed in spite of normal serum creatinine (concealed CRF). We investigated the prevalence and correlates of both concealed and overt CRF in elderly patients with COPD.

Methods

We evaluated 356 consecutive elderly outpatients with COPD enrolled in the Extrapulmonary Consequences of COPD in the Elderly Study and 290 age-matched outpatients free from COPD. The GFR was estimated using the Modification of Diet in Renal Disease Study Group equation. Patients were categorized as having normal renal function ($GFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), concealed CRF (normal serum creatinine and reduced GFR), or overt CRF (increased serum creatinine and reduced GFR). Independent correlates of CRF were investigated by logistic regression analysis.

Results

The prevalence of concealed and overt CRF in patients with COPD was 20.8% and 22.2%, respectively. Corresponding figures in controls were 10.0% and 13.4%, respectively. COPD and age were significantly associated with both concealed CRF (COPD: odds ratio [OR] = 2.19, 95% CI = 1.17-4.12; age: OR = 1.06, 95% CI = 1.04-1.09) and overt CRF (COPD: OR = 1.94, 95% CI = 1.01-4.66; age: OR = 1.06, 95% CI = 1.04-1.10). Diabetes (OR = 1.96, 95% CI = 1.02-3.76), hypoalbuminemia (OR = 2.83, 95% CI = 1.70-4.73), and muscle-skeletal diseases (OR = 1.78, 95% CI =

1.01-3.16) were significant correlates of concealed CRF. BMI (OR = 1.05, 95% CI = 1.01-1.10) and diabetes (OR = 2.25, 95% CI = 1.26-4.03) were significantly associated with overt CRF.

Conclusions

CRF is highly prevalent in patients with COPD, even with normal serum creatinine, and might contribute to explaining selected conditions such as anemia that are frequent complications of COPD.

L'Abstract tradotto

Background

La nostra conoscenza, l'associazione tra la BPCO e l'Insufficienza Renale Cronica (CRF) non è mai stata valutata. La massa magra è frequentemente ridotta nella BPCO, ed il tasso del filtrato glomerulare (GFR) può essere ridotto malgrado una normale creatinina sierica (CRF celata). Abbiamo investigato la prevalenza e le correlazioni di entrambe le CRF (celata e manifesta) in pazienti anziani con BPCO.

Metodi

Abbiamo valutato consecutivamente 356 pazienti anziani ambulatoriali con BPCO e Conseguenze Extrapulmonari arruolati nello Studio Elderly e 290 pazienti ambulatoriali di età correlata che non presentavano la BPCO. Il GFR era stimato mediante l'equazione del Gruppo di Studio sulle Modificazioni Dietetiche nelle Malattie Renali. I pazienti sono stati suddivisi in quelli con normale funzione renale ($GFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), con CRF latente (normale creatinina sierica e ridotto GFR), o con CRF manifesta (aumentata creatinina sierica e ridotto GFR). I fattori correlati indipendenti della CRF sono stati investigati attraverso un'analisi di regressione logistica.

Risultati

La prevalenza della CRF latente e manifesta in pazienti con BPCO era rispettivamente del 20,8% e 22,2%. Una prevalenza corrispondente si osservava anche nei controlli (10,0% e 13,4%, rispettivamente). BPCO ed età erano associati sia con la CRF latente (BPCO: odds ratio [OR] = 2,19; 95% CI = 1,17-4,12; età: OR = 1,06; 95% CI = 1,04-1,09) che con la CRF manifesta (BPCO: OR = 1,94; 95% CI = 1,01-4,66; età: OR = 1,06; 95% CI = 1,04-1,10). Diabete (OR = 1,96; 95% CI = 1,02-3,76); ipoalbuminemia (OR = 2,83; 95% CI = 1,70-4,73) e patologie muscolo-scheletriche (OR = 1,78; 95% CI = 1,01-3,16) erano correlate significativamente con la CRF latente. BMI (OR = 1,05; 95% CI = 1,01-1,10) e diabete (OR = 2,25; 95% CI = 1,26-4,03) erano associati invece con la CRF manifesta.

Conclusioni

La CRF è comorbidità altamente prevalente in pazienti con BPCO, anche se presentano una normale creatinina sierica, il che può contribuire a spiegare condizioni particolari (come l'anemia) che complicano frequentemente la BPCO.

Il commento editoriale di Ernesto Crisafulli

Nell'ambito delle patologie croniche associate alla BPCO, l'Insufficienza Renale Cronica (CRF) rappresenta una condizione clinica che, nonostante sia dimostrato può peggiorare la prognosi dei pazienti, è spesso sottovalutata e non accuratamente riportata negli studi scientifici. Per questa alterazione della funzionalità renale, inoltre, la definizione diagnostica e l'identificazione dei pazienti a rischio o dei pazienti nei quali essa non è palesemente manifesta (fase di latenza) non sono di facile rilevazione; generalmente, la capacità di filtrazione glomerulare (GFR), variamente determinabile in base ad algoritmi matematici, può essere un indicatore di grande utilità clinica, ove aggiunta come informazione al dosaggio della creatinina sierica, per meglio chiarire la reale compromissione acuta e/o cronica della funzionalità renale. Partendo da questi presupposti, Antonelli Incalzi ed altri colleghi italiani in questo studio osservazionale sulla BPCO e sulle sue conseguenze extrapolmonari, indagano su un ampio campione di anziani-fragili ambulatoriali affetti da poli-patologie con associata

(n = 356) o meno (n = 290) la BPCO per comprendere la reale dimensione e la prevalenza della CRF e le correlazioni della funzionalità renale con i fattori individuali. Al fine di rivelare anche i casi di CRF non chiaramente manifesti la identificazione della funzione renale è assegnata sia al dosaggio della creatinina che al volume di GRF, definendo la funzione renale come normale se il GFR è ≥ 60 mL/min/1,73 m², con CRF latente in presenza di creatinina sierica normale ma ridotto GRF, con CRF manifesta in presenza di compromissione di entrambi i parametri funzionali renali. Dal momento che è noto che l'età è una variabile sensibile a diversi gradi di funzione renale, il confronto in questo studio tra il gruppo BPCO e non-BPCO è stato fatto in pazienti nei quali l'età era un parametro simile e quindi non influenzabile dai risultati finali.

La distribuzione percentuale delle diverse categorie di compromissione renale (Normale, CRF latente e CRF manifesta) all'interno dei due gruppi era rispettivamente di 57, 21 e 22% nei pazienti con anche BPCO, e di 76, 10 e 13% in quelli non-BPCO, con netta differenza nel confronto fra gruppi ($p < 0,001$). Nei soli pazienti BPCO l'analisi di correlazione tra il grado di GRF e la gravità dell'ostruzione bronchiale definita secondo i parametri GOLD, indicava inoltre una tendenza alla più marcata riduzione del GRF in quei pazienti che presentavano anche un maggior grado di ostruzione bronchiale. Infine, l'analisi di regressione logistica abbinata alle 3 categorie di funzionalità renale utilizzate come variabile dipendente, mostrava che la presenza di BPCO e l'età risultavano forti elementi in grado di predire sia la CRF latente che quella manifesta.

Il messaggio clinico

Questo studio clinico dimostra per la prima volta che nel paziente BPCO si associa una notevole prevalenza della malattia renale ocronica, anche se non clinicamente manifesta. Ciò conferma la necessità di una gestionale di questi malati sempre più complessiva e allargata ad una visione anche extra-specialistica.

crisafulli.ernesto@villapineta.it

Riabilitazione

Effetto della obesità sulla prestazione di camminata o pedalata che segue l'intervento riabilitativo dei pazienti BPCO

The impact of obesity on walking and cycling performance and response to pulmonary rehabilitation in COPD

Francesco Sava; Louis Laviolette; Sarah Bernard; Marie-Josée Breton; Jean Bourbeau; François Maltais

BMC Pulmonary Medicine 2010; 10: 55 – <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/10/55>

L'Abstract originale

Background

We examined the influence of overweight and obesity on pulmonary function, exercise tolerance, quality of life and response to pulmonary rehabilitation in COPD.

Methods

261 patients with COPD were divided into three groups: normal body mass index (BMI), overweight and obese. Baseline and post rehabilitation pulmonary function, 6-min walking test (6MWT), endurance time during a constant workrate exercise test (CET) and St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) scores were compared between all three classes of BMI.

Results

At baseline, obese and overweight patients had less severe airflow obstruction compared to normal BMI patients. There was no baseline difference in CET performance or SGRQ scores across BMI classes and 6MWT was reduced in the presence of obesity ($p < 0.01$). Compared to baseline, post-rehabilitation 6MWT, CET performance and SGRQ scores improved significantly in each group ($p < 0.01$), but 6MWT was still significantly lower in the presence of obesity.

Conclusions

Walking, but not cycling performance was worse in obese patients. This difference was maintained post rehabilitation despite significant improvements. Weight excess may counterbalance the effect of a better preserved respiratory function in the performance of daily activities such as walking. However, obesity and overweight did not influence the magnitude of improvement after pulmonary rehabilitation.

L'Abstract tradotto

Background

Abbiamo valutato l'effetto di sovrappeso ed obesità sulla funzione polmonare, la tolleranza all'esercizio e la qualità della vita in risposta all'intervento di riabilitazione in pazienti con BPCO.

Metodi

261 pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi: normale massa corporea (BMI), sovrappeso, obesi. Le differenze pre-post riabilitazione ottenute in termini di funzione polmonare, test del cammino (6MWT), endurance time durante esercizio cicloergometrico a carico costante (CET) e punteggio del questionario St. George's (SGRQ) sono state confrontate fra i tre gruppi individuati.

Risultati

Basalmente, i pazienti obesi e sovrappeso presentavano un grado di ostruzione delle vie aeree inferiore rispetto a quelli con normale BMI. CET e SGRQ non differivano inizialmente fra i gruppi, mentre 6MWT era inferiore negli obesi ($p < 0,01$). Al termine della riabilitazione 6MWT, CET e SGRQ miglioravano significativamente in tutti i gruppi ($p < 0,01$), e ancora 6MWT era inferiore nel gruppo dei pazienti obesi.

Conclusione

La performance del cammino, ma non quella della pedalata, era peggiore nel gruppo di pazienti obesi. Tale differenza si è mantenuta anche dopo l'intervento di riabilitazione, nonostante i miglioramenti comunque ottenuti. L'eccesso di peso può contrastare l'effetto di un migliore assetto della funzione polmonare sulla prestazione delle attività quotidiane, quali il cammino. Ciò nonostante, obesità e sovrappeso non influenzano negativamente il miglioramento che si può ottenere a seguito di un programma di riabilitazione.

Il commento editoriale di Enrico Clini

Da tempo è noto l'interesse della comunità scientifica rispetto al tema del sovrappeso/obesità individuato nella popolazione generale come un problema sanitario difficile da controllare e soprattutto da curare per i suoi molteplici effetti sull'organismo umano. I vari problemi di natura sanitaria che confluiscono nella sindrome metabolica hanno stimolato le società scientifiche di settore (cardiologia, diabetologia, ecc.) a promuovere e divulgare linee guida di trattamento che pur tuttavia non tengono conto della interazione delle diverse problematiche per la adozione corretta di interventi integrati a lungo termine, siano essi di tipo farmacologico che, soprattutto, di carattere non farmacologico (fra tutti nutrizione ed esercizio fisico).

Questo paradigma di trattamento efficace per la gestione/controllo/trattamento della obesità si pone anche nei confronti di quei pazienti che, affetti principalmente da una patologia cronica invalidante quale la BPCO, si trovano a dovere fare i conti anche con gli effetti della concomitante sindrome metabolica e da sovrappeso. Per tale motivo l'esperienza qui riportata dagli autori canadesi assume un sostanziale interesse dal risvolto pratico. Anzitutto, e non a caso, lo scenario in cui viene presentata questa ricerca clinica è quello riabilitativo; questo processo di cura multidisciplinare, infatti, si candida come il più adatto per la presa in carico dei complessi problemi e degli interventi da dedicare a questi pazienti.

La prima riflessione sui dati presentati riguarda la frequenza non indifferente con cui nella pratica corrente la BPCO si associa all'obesità/sovrappeso. I dati di prevalenza sono ancora incerti, pur tuttavia indagini retrospettive (Crisafulli et al., *Thorax* 2008) e prospettiche (Crisafulli et al., *ERJ* 2010) indicano questa associazione in oltre il 50% della popolazione di BPCO che affrisce alle cure di riabilitazione, dato che viene ulteriormente confermato (ca. 60%) nella coorte dello studio canadese. Il fenotipo obeso definito secondo BMI > 30 è rappresentato

nel 30% dei casi e conferma quindi la tendenza epidemica con cui l'obesità tende a manifestarsi nei paesi industrializzati. Il secondo aspetto interessante che emerge dallo studio è che i pazienti BPCO obesi/sovrappeso presentano un migliore valore di FEV₁. È possibile che, a parità di volumi rispetto ai normopeso, questi sviluppino più precoci sintomi da sforzo a causa della massa corporea ricevendo quindi anche più attenzione e cure per la BPCO; tuttavia lo stesso studio farmacologico TORCH su pazienti BPCO ha indicato che il declino funzionale in quelli con BMI > 25 è più lento



**Vuoi avere copie di RESPIRO
da offrire ai tuoi Pazienti?**

Acquista online sul sito
www.midiaonline.it
oppure telefona al numero
040 3720456

rispetto a quello dei BPCO “magri” (Celli et al., *AJRCCM* 2008).

Un terzo interessante elemento riguarda, poi, la minore tolleranza allo sforzo dei pazienti BPCO con sovrappeso/obesità. Questa è direttamente collegata a un maggiore consumo metabolico per un dato esercizio fisico, cosa che si apprezza appunto in una attività quale il cammino, molto “dispendiosa” e anche più utilizzata nella vita quotidiana, ma non nel pedalare.

Per ultimo, interessa notare come l'intervento riabilitativo *standard* che si adotta nei pazienti BPCO non sembra modificare queste caratteristiche funzionali che differenziano fra loro i sovrappeso/obesi rispetto ai normopeso. In pratica le differenze basali rimangono invariate anche dopo la riabilitazione, ma tutti gli *outcome* di efficacia possiedono la stessa probabilità di migliorare in entrambe le sottopopolazioni.

Un aspetto interessante delle specifiche modalità di intervento sui pazienti BPCO con sovrappeso/obesità riguarda, dunque, la strategia di calo del peso in rapporto al possibile effetto migliorativo sulle prestazioni

più utili nella vita quotidiana e sulla tolleranza al cammino nel particolare. Ovvero sarebbe anche interessante identificare specifiche strategie di attività fisiche adatte a questo fenotipo obeso (che pare presentare meno limitazioni della funzione polmonare) per perseguire, con un contemporaneo calo del peso, un più utile assetto della funzione generale, certamente utile per la prognosi del paziente.

Il messaggio clinico

La obesità/sovrappeso rappresenta una frequente associazione nei pazienti BPCO. Questo fenotipo presenta maggiori limitazioni della funzione fisica maggiormente legata alle attività quotidiane attraverso il cammino. Queste caratteristiche, tuttavia, non si traducono in una minore probabilità di ottenere successo ed efficacia dalle cure riabilitative.

enrico.clini@unimore.it



VitalAire e Medicasa offrono i più completi servizi nelle Cure a Domicilio

- ✧ Assistenza Respiratoria Domiciliare
- ✧ Ossigenoterapia Domiciliare
- ✧ Ventiloterapia Domiciliare
- ✧ Diagnosi e Trattamento dei Disturbi del Sonno
- ✧ Nutrizione Artificiale a Domicilio
- ✧ Assistenza Domiciliare Integrata
- ✧ Ospedalizzazione Domiciliare
- ✧ Telemedicina

Assistere e curare i pazienti a domicilio con professionalità, etica e dedizione è la nostra missione.

Terapia intensiva

Indagine europea sulla pratica della ventilazione non invasiva

A European survey of noninvasive ventilation practices

C. Crimi; A. Noto; P. Princi, A. Esquinas and S. Nava

Eur Respir J 2010; 36: 362-369

L'Abstract originale

Although noninvasive ventilation (NIV) is becoming very popular, little is known about its pattern of clinical and technical utilisation in different environments.

We conducted a web-based survey in Europe to identify the perceived pattern of NIV utilization and the reason for choosing a specific ventilator and interface type in four common clinical scenarios: acute hypercapnic respiratory failure (AHRF), cardiogenic pulmonary oedema (CPE), de novo hypoxic respiratory failure and weaning/post-extubation failure (W/PE).

A response was obtained from 272 (51.3%) out of 530 selected European physicians involved in NIV practice. The NIV utilisation rate was higher for pulmonologists than intensivists/anesthesiologists ($p,0.05$). The most common indication for all the physicians was AHRF (48%). Physicians were more likely to use NIV dedicated ventilator in AHRF and CPE and an intensive care unit (ICU) ventilator with NIV module in de novo hypoxic respiratory failure and W/PE, mainly because of the possibility of using the double circuit and inspiratory oxygen fraction control. Overall, the oro-nasal mask was the most frequently used interface, irrespective of clinical scenarios. The use of NIV in Europe is generally relatively high, especially among pulmonologists and in AHRF. Dedicated NIV ventilators and ICU ventilators with NIV modules are preferably in AHRF and in de novo hypoxic respiratory failure, respectively, together with oro-nasal masks.

L'Abstract tradotto

Sebbene la ventilazione non invasiva sia diventata molto diffusa, ancora poco si conosce circa le modalità tecniche e cliniche di utilizzo in ambienti diversi. È stata perciò condotta questa inchiesta europea utilizzando il web per identificare la percezione dei professionisti circa la modalità

di utilizzo della NIV e le ragioni della scelta di uno specifico ventilatore e/o di un tipo di interfaccia nei 4 più comuni scenari clinici: insufficienza respiratoria acuta ipercapnica (AHRF), edema polmonare acuto cardiogenico (CPE), insufficienza respiratoria ipossiémica di nuova insorgenza e insufficienza respiratoria post-estubazione.

La risposta ai quesiti è stata fornita da 272 medici esperti in NIV sui 530 interpellati (51,3%).

La percentuale di utilizzo della NIV è risultata significativamente più alta tra gli pneumologi rispetto agli intensivisti/anestesisti. Per tutti i medici la più frequente indicazione per la NIV è stata la AHRF (48%). I professionisti interpellati erano più propensi all'utilizzo di un ventilatore specifico per la NIV nella AHRF e nella CPE mentre preferivano utilizzare un ventilatore "da rianimazione con modulo per NIV" in caso di ipossiémia di nuova insorgenza e nell'insufficienza respiratoria post-estubazione, principalmente per la possibilità di utilizzare un doppio circuito (in-espiratorio) e un controllo preciso della FiO_2 erogata. Fra i medici la maschera di interfaccia più utilizzata è risultata quella oro-nasale a prescindere dai diversi scenari clinici in cui si impiegava.

Il commento editoriale di Michele Vitacca

La presente indagine sulla situazione europea circa l'uso della NIV offre un ragionevole spaccato di vita reale in merito alla grande "rivoluzione culturale" legata all'utilizzo di questa tecnica ventilatoria nella fase della insufficienza respiratoria acuta. Leggere questi dati non può non far venire alla mente gli sforzi e le intuizioni che molti pneumologi pervicaci ed entusiasti hanno messo in campo negli ultimi 15/20 anni per convincere anche colleghi riluttanti sulla utilità reale di tale

mezzo. Noi non sappiamo se l'uso della NIV in fase acuta possa essere paragonato alla adozione efficace della trombolisi per cardiologi o neurologi, o alla scoperta di importanti molecole di antibiotico o ancora alla messa a punto di sofisticate tecniche diagnostiche, certo è che il mondo della medicina non è più lo stesso da quando, per esempio, il mancato efficace utilizzo della NIV nella insufficienza respiratoria ipercapnica dei pazienti BPCO può venire giudicato alla stregua di "malpractice". Questo, piaccia o non piaccia, nell'epoca delle linee guida e della medicina basata sull'evidenza ha ricadute non solo sul buon esito della terapia ma anche negli scenari medico-legali e organizzativi della sanità di oggi. Il questionario qui presentato è stato inviato a membri della *Respiratory Intensive Care Assembly* dell'European Respiratory Society, membri dell'*Acute Respiratory Failure Group* della European Society of Intensive Care Medicine, e medici operativi in dipartimenti di emergenza con particolare affinità al tema. Come interpretare anzitutto il dato che solo nel 51,3% dei casi questi colleghi affermano di utilizzare nei propri reparti la NIV come strumento di prima scelta? In particolare, suddividendo per patologia e tipologia di specializzazione professionale, si evidenzia come la NIV nella riacutizzazione ipossiémica ipercapnica è utilizzata dal 58,9% degli pneumologi e solo dal 35,2% degli intensivisti. Di converso l'utilizzo della NIV nella ipossiémia da edema polmonare acuto è percentualmente più alta nei rianimatori (18,7%) rispetto agli pneumologi (7,2%) probabilmente per la minor dimestichezza dei pneumologi verso tale condizione o per il fatto che gli edemi polmonari vengono trattati maggiormente in reparti di medicina, di cardiologia o di pronto soccorso e che in tali settings lo pneumologo ha poco terreno su cui mettere mani o diventare il vero "case manager". Come dire, ognuno utilizza la NIV sulla patologia in cui è più abituato a cimentarsi. A nostro giudizio, tuttavia, rimane ancora sorprendente il relativamente scarso utilizzo di NIV (alternativo alla intuba-

zione classica) nella insufficienza respiratoria acuta ipercapnica nelle sedi intensive.

Altro dato interessante dello studio riguarda la scelta del ventilatore: anche in questo caso e come ci si può attendere, l'utilizzo è conseguenza diretta della maggiore dimestichezza con un certo tipo di ventilatore che per lo pneumologo è quello dedicato alla NIV mentre per il rianimatore è quello tecnologicamente più sofisticato che dispone anche di un modulo dedicato alla NIV. Non è difficile immaginare che l'utilizzo di un ventilatore da area critica sia legato alla prevalenza di un certo tipo di scenario clinico (ipossiémia di nuova insorgenza e insufficienza respiratoria dopo estubazione), condizione che, almeno nel nostro continente, pare gestita quasi esclusivamente negli ambienti intensivi puri. La scelta del ventilatore è sicuramente stata influenzata dalla disponibilità di un adeguato *blender* per la FiO_2 , la possibilità di un buon monitoraggio visivo sul ventilatore così come la disponibilità di un doppio circuito che separa le fasi in-espiratorie. Di fronte a queste necessità il mercato ha negli ultimi anni risposto in modo clamoroso, deciso e con incredibile capacità di offerta cercando sempre più di coniugare la necessità della NIV con la possibilità della ventilazione tradizionale assicurata al paziente per via invasiva.

Riguardo all'interfaccia, non stupisce la schiacciante preferenza della maschera oronasale (88,9%) rispetto alle altre da parte di tutti gli operatori intervistati, fatto legato all'evidente vantaggio da parte della prima (facilmente sperimentabile nella vita reale) di una più corretta gestione delle perdite. Un dato, infine, molto importante è la dichiarazione di uno scarso utilizzo dell'umidificatore nella fase acuta, a conferma della scarsa documentazione al riguardo nella letteratura: non è dato infatti sapere se un maggior uso della umidificazione può con certezza migliorare *comfort* e *compliance* del paziente al trattamento.

Gli specialisti italiani sembrerebbero i primi utilizzatori in Europa di NIV insieme ai colleghi di Germania, Spagna, Francia e Regno Unito.

È ragionevole pensare che il motivo risieda nel fatto che questi sono i 5 paesi che hanno maggiormente contribuito negli anni a documentare scientificamente la efficacia e lo sviluppo di tale metodica. Una limitazione del questionario qui utilizzato è il fatto che sia stato costruito sulla base della percezione da parte dell'intervistato circa il tema pratico della NIV nel proprio abituale ambiente di lavoro: tale metodologia ha enormi limitazioni soprattutto perché appare estremamente difficile poter rispondere a nome e per nome di altri colleghi meno coinvolti nell'approccio con questa metodica. Inoltre, quello che l'indagine non ci fa comprendere è la percezione del valore del *setting* specifico rispetto all'utilizzo abituale (o meno) della NIV in relazione all'effetto di costo-efficacia: quanto incide realmente un ambiente più o meno tecnologico sull'esito clinico?

Il messaggio clinico

La NIV appare una metodologia terapeutica di sufficiente *appeal* clinico nel panorama ospedaliero europeo del giorno di oggi. Essa trova ampia possibilità di essere applicata con successo e sicurezza nella condizione di insufficienza respiratoria ipossiémica ipercapnica anche al di fuori dell'ambiente protetto delle aree intensive, essendo divenuti gli pneumologi degli utilizzatori di riferimento sicuro.

Se non altro il presente studio ha il pregio di invitare gli stessi pneumologi e altri utilizzatori alla discussione circa il più appropriato utilizzo della NIV nella *routine* clinica. Si tratta solo di valutare, alla luce dei dati prodotti, se il bicchiere è da vedere mezzo pieno o mezzo vuoto...

mvitacca@fsm.it

XVI | Congresso
Nazionale
FADOI
15-18 maggio 2011



GUGLIELMO MEREGALLI - GRAZIA MESSINESI

VENTILAZIONE NON INVASIVA

Manuale per infermieri

Con la collaborazione di
Chetti Zulian, Letizia Colombo, Rossella Ratti, Walter Casali



MIDIA
EDIZIONI

Direttamente a casa tua

Acquista online sul sito
www.midiaonline.it



Midia Edizioni, 2010

64 pagine

€ 24,00

**Disponibile
nelle migliori
librerie scientifiche**

Midia srl - Tel. 040 3720456 - Fax 040 3721012
midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it

CHEST Edizione Italiana | 2007 | ANNO IX
SUPPLEMENTO DI CHEST Edizione Italiana
www.chest.it



For specialists in:

Pulmonology

Critical Care

Sleep Medicine

Thoracic Surgery

Cardiorespiratory
Interactions

and related
disciplines

SELEZIONE DI ARTICOLI DA CHEST

MIDIA Edizioni
Via Santa Maddalena, 1
20122 Monza (MI)
www.midiaonline.it

OFFICIAL PUBLICATION OF
CHEST
PHYSICIAN

Edizione Italiana

CHEST[®]

Official publication of the American College of Chest Physicians

**Riabilitazione Respiratoria
Linee Guida Congiunte Evidence-Based
Clinical Practice American College of
Chest Physicians/American Association
of Cardiovascular and Pulmonary
Rehabilitation**

www.chestjournal.org

Direttamente a casa tua

Acquista online sul sito
www.midiaonline.it



Midia Edizioni, 2007

48 pagine

€ 25,00

**Disponibile
nelle migliori
librerie scientifiche**

Midia srl - Tel. 040 3720456 - Fax 040 3721012
midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it

Camillo Barbisan

Si è portati a ritenere che le tematiche bioetiche abbiano la loro naturale esistenza nelle aule dei parlamenti, nei contesti ospedalieri o nelle aule universitarie.

Poco si considera che vi sono anche contesti più quotidiani quali quello giovanile nelle aule scolastiche. Da alcuni anni è in atto un progetto di formazione, elaborazione e confronto tra gli studenti del 4° e 5° anno dei Licei Classico e Scientifico della città di Treviso e tutte le attività in ambito bioetico (consulenza e Comitato di Bioetica) della locale Azienda Socio Sanitaria.

Un gruppo di questi studenti del quarto anno hanno spontaneamente proposto una serie di pensieri che qui vengono semplicemente organizzati per temi lasciando perciò trapelare tutta la loro originalità e spontaneità.

La responsabilità del medico

Questi ragazzi, con grande realismo, si sono messi nei panni del medico e forse qualcuno già immagina che questa potrebbe essere la sua professione futura. Di questa intravedono con una chiarezza un po' più limpida degli studenti di medicina a fine percorso una serie di caratteristiche strutturali.

Il compito del medico non è tanto salvare la vita ma salvare la persona in tutta la sua dignità.

Questa studentessa ha ben chiaro che la dimensione personale è più grande di quella biologica rappresentata dal corpo. Da tale consapevolezza derivano una serie di conseguenze rilevanti sul piano operativo che un altro studente così esprime:

il medico dovrebbe lasciare da parte le vesti di eroe... e optare per una posizione di umano

con umano... ricordando di avere davanti una persona con cui deve comunicare.

Vi è la netta percezione di una sorta di allargamento di competenze che oltrepassano quelle rigorosamente affidate alle conoscenze scientifiche. C'è qualcosa di più che va nella linea della percezione della personalità del malato indebolito talora fino all'estenuazione dalla malattia. Tutto ciò va riconosciuto al fine di non rendere slogan banale il tema dell'alleanza terapeutica. Inoltre, accanto a questo riconoscimento non standardizzabile, vi è l'esigenza di immaginare il medico quale "agente morale": un professionista capace di propiziare e consentire la faticosa elaborazione di autonomia e di libertà del malato rispetto alla prospettiva di cura individuata.

Scrivo a tal proposito una studentessa:

Il ruolo del medico non deve essere quello di una persona che sceglie al posto del paziente, ma che si rapporta con il paziente stesso con chiarezza, dialogando ...nessuno può permettersi di decidere della vita degli altri oppure, scrive un altro, adottando esclusivamente le proprie convinzioni filosofiche, religiose, morali ...e basta.

Il tema relativo alla necessità di dover decidere è chiaro ed evidente ma lo è altrettanto il fatto che i contenuti della decisione stessa oltrepassano la scienza e la conoscenza del solo medico.

La persona malata

Il luogo comune afferma che questi ragazzi, salvo rare eccezioni, non hanno alcuna esperienza di malattia, di sofferenza e di morte. L'ascolto delle loro storie, dei loro vissuti propone tutt'altro scenario.

La malattia è narrazione: domestica, giornalistica...: di malati e malattie si sente parlare! Ma la malattia è anche esperienza diretta: eventi familiari, situazioni proprie degli ambienti frequentati quali scuola e spazi ricreativi. Prova di tutto ciò è rappresentata da quanto emerge quando si mettono a disposizione spazi per il racconto e l'ascolto. In modo un po' acerbo la percezione "di ciò che passa per la testa del malato" è chiaramente evocata attraverso nomi, storie, riferimenti puntuali e circostanze locali o nazionali. Ma ciò che preoccupa i ragazzi è che "questo" uomo, "questa" donna *abbia il diritto di aspirare alla propria vita buona che rende dignitosa ed accettabile la propria esistenza e che può dipendere solo dalla persona interessata. Proprio in forza di questo un uomo può decidere come condurre la propria vita o affrontare il fine vita.* Un altro afferma: *nessuno può decidere della vita degli altri.* Con un po' di ironia leggiamo ancora: *durante la nostra esistenza possiamo incontrare e superare mille difficoltà, ma*

quando arriva il momento di uscire di scena, quando la splendida opera è ormai finita, non ci si può più inventare altre battute per farla continuare ancora forzatamente.

In conclusione emerge con forza il tema della libertà, dell'autonomia, dell'autodeterminazione che competono alle persone offese dalla malattia e che appaiono nella loro rilevanza proprio nella circostanza in cui la malattia sia consistente o addirittura sia l'inizio della fase della fine della vita stessa. In nessuno dei testi vi è espressione di vitalismo esasperato, di affidamento acritico e rassegnato all'altrui volontà.

Espressioni di libertà

Questo è l'ambito nel quale gli studenti hanno manifestato una perfetta sintonia con il dibattito biopolitico in corso nel nostro paese, smentendo il luogo comune che li vuole "affaccendati" in tutt'altri pensieri. *Secondo quel che penso, in presenza della volontà dell'individuo che in prima persona si trova a vivere questa esperienza*

Segreteria organizzativa
center
comunicazione di congressi

Via G. Quagliariello 27
80131 Napoli
Tel: +39 081 19578490
fax: +39 081 19578071
email: info@centercongressi.com
www.centercongressi.com

2° CONGRESSO NAZIONALE IFIACI

FEDERAZIONE DELLE SOCIETÀ ITALIANE
DI IMMUNOLOGIA, ALLERGOLOGIA ED
IMMUNOLOGIA CLINICA

26° CONGRESSO NAZIONALE SIAIC

ROMA, 25-28 MAGGIO 2011



drammatica... né l'ambito giuridico né quello medico possono impedire la realizzazione di questa volontà. Il diritto e la medicina hanno il ruolo di garantire il soggetto...

Come si può ben leggere il tema della volontà e della sua tutela è posto in modo chiaro ancorandolo, in altre riflessioni, ad in principio sancito dalla Costituzione in particolar modo all'art. 32.

È fondamentale che vengano riconosciute anche giuridicamente le volontà di ogni persona espresse in un testamento biologico o in direttive anticipate di trattamento: ciò risulterebbe essere la più alta forma di rispetto nei confronti dell'individuo e della sua esistenza.

Gli studenti hanno ben chiaro che una questione così complessa quale la tutela della volontà del paziente e al considerazione della responsabilità in capo al medico non può essere lasciata ad una sorta di "libera contrattazione" tra le parti. Vi è la necessità di un preciso intervento normativo. Ma di quale natura? Qui l'analisi si fa precisa e puntuale. Dopo aver riconosciuto che ciò che un tempo appariva come il "naturale" da accettare ora è diventato spazio sul quale esercitare la "libera scelta" comportando, sul piano giuridico, la genesi di una nuova serie di diritti rispetto ai quali *la regolazione giuridica deve essere agile, leggera ed elastica*. Con parole semplici si sente risuonare quanto elaborato in tema di DIRITTO MITE in modo particolare da una grande costituzionalista (G. ZAGREBELSKY). Lo sviluppo delle riflessioni si è spinto anche a considerare la proposta di legge in discussione presso il Parlamento: *Ho avuto modo di analizzare il progetto di legge Calabrò in tema di testamento biologico. Credo che questa si a una legge che non da' al paziente la libertà di scegliere sulla fine della sua esistenza (soprattutto art. 2 e art 5 comma 5).* Scrive, in modo assai provocatorio, uno studente: *mi stupisco del fatto che, per un paese che si definisce democratico, sia così difficile accettare l'idea che un individuo che non crede buona la condizione di vita in*

cui si trova non possa morire dignitosamente. Perché considerare omicidio tutto questo? Ma l'omicidio più grande non è forse quello di ignorare la volontà di ciascuno, volendo per forza tenerlo in vita, calpestando fino all'ultimo la sua dignità umana?

È fin troppo chiaro il riferimento a situazioni che si sono vissute nel contesto nazionale che hanno dato luogo ad aspre polemiche molto ben note anche a questi studenti

Lo scenario italiano

Vi è una considerazione che può rappresentare la premessa fondamentale del dibattito attuale. *L'atteggiamento più convincente in materia di bioetica è quello maggiormente rispettoso della libertà di scelta e dell'autonomia di ciascuno senza tuttavia trascurare la considerazione degli influssi derivanti da modelli culturali, convinzioni delle comunità e sentimenti sociali.*

Il tema della libertà è collocato nel contesto che la genera e la alimenta. Tale contesto è sempre connotato secondo una sua propria tipicità. È un dato antropologico ineludibile. Si potrebbe affermare infatti che nessun uomo vive, agisce, delibera nel deserto in un'isola sperduta.

Da questo punto di vista viene rilevato il ruolo che possono esercitare le parti religiose sino al paradosso che induce a pensare... *ritengo che la religione, anche per un ateo, sia importante poiché può insegnare, se non l'esistenza di Dio, almeno alcuni ideali come il senso della vita e della morte.*

La dimensione critica si manifesta quando, da una specifica espressione religiosa, si rivendica il diritto ad essere considerata l'unica espressione autentica di interpretazione della vita, del corpo, delle libertà. Tutto questo è letto in modo radicale ma assai efficace da uno studente che scrive: *"la Chiesa cattolica si insinua nella politica come un parassita e, ad un tratto, nessuno si ricorda più che siamo in una repubblica laica e c'è libertà di culto. La legge della Bibbia diventa l'unica buona morale valida*

universalmente. È da riconoscere l'asprezza del linguaggio ma non è certamente molto distante da quanto scriveva il già citato costituzionalista: "La chiesa cattolica non ha per nulla il monopolio della visione dei diritti finalizzati ad un ordine obiettivo vero e giusto" (G. Zagrebelsky, *Il diritto mite*, pag. 116, TO, 2010).

Nei testi proposti dai ragazzi non vi è contestazione alla Chiesa e alla fede religiosa in quanto tale ma unicamente alla pretesa di far valere la propria concezione della vita *erga omnes*.

Il 15 luglio 2010 venne sottoscritto un protocollo d'intesa tra Comitato Nazionale di Bioetica e Ministero dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca finalizzata a "portare avanti iniziative comuni perché l'educazione alla bioetica sia parte integrante della formazione scolastica, in modo da garantire alle nuove generazioni pari opportunità di partecipazione al dibattito pubblico sui problemi etici, sociali e giuridici posti dal progresso scientifico e tecnologico". Lodevole auspicio assolutamente necessario e realizzabile come l'iniziativa raccontata ed i pensieri esposti dimostrano ampiamente.

F&P **ICON™**

Stylish on the Outside. **Smart on the Inside.**
Introducing a new era in CPAP therapy.



Tel: +39 06 78 39 29 39

www.fphcare.com

Fisher & Paykel
HEALTHCARE



CHEST *Physician*

THE NEWSPAPER OF THE AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

La tosse cronica è spesso causata da molteplici fattori

KEYSTONE, COLO. – Uno specialista in Pneumologia del Colorado raccomanda di aggiungere assuefazione, scatenanti neuropatici e reflusso laringofaringeo fra le possibili cause da valutare per una tosse che persiste per più di 8 settimane.

I fattori scatenanti abitualmente riconosciuti di tosse cronica refrattaria sono asma, sindrome della tosse delle alte vie aeree (scolo retronasale) e malattia da reflusso gastroesofageo. Ma potrebbe essere necessario guardare al di là di questi soliti colpevoli ed analizzare i fattori eziologici associati caso per caso, sottolinea il Dott. Ronald C. Balkissoon della Divisione di Medicina Respiratoria e Terapia Intensiva del National Jewish Health di Denver.

“La maggior parte delle persone con tosse cronica hanno almeno due o più problemi associati che contribuiscono ad essa”, ha affermato il Dott. Balkissoon ad un meeting sulle malattie allergiche e respiratorie, sponsorizzato dal National Jewish Health. “Spesso [i medici] provano a trattare soltanto un aspetto, ad esempio il reflusso acido, e quando il trattamento non funziona, tendono ad escluderlo. Ma bisogna avere un approccio multidisciplinare e considerare tutti i fattori contribuenti relativi”.

Una complicanza particolarmente poco apprezzata è il reflusso laringofaringeo (LPR = laryngopharyngeal reflux), ha affermato. I medici che utilizzano le classiche sonde del pH o le sonde ad impedenza sottostimano le loro diagnosi perdendo indizi, principalmente perché l’LPR non è specifico al momento della sua presentazione. Il ruolo che l’LPR svolge può essere offuscato dalla presenza di edema sopraglottico o eritema, anomalie glottiche,

malformazioni dell’epiglottide ed ipertrofia della tonsilla linguale, fra gli altri fattori.

Inoltre, l’aspetto a ciottolo del tessuto epiteliale, un ovvio segno di LPR, non è esclusivo di questa patologia. Si osserva anche nei casi in cui la tosse cronica deriva principalmente da scolo retronasale. La broncoscopia spesso rivela una trasformazione del tessuto da epitelio normale colonnare in epitelio squamoso, anche quando il reflusso è non acido, ma oltre a ciò, scoprire la vera causa dell’alterazione tissutale come l’aspetto a ciottolo ed escludere origini diverse dall’LPR può davvero rappresentare una sfida.

La tosse cronica ha un effetto dannoso sulle vite di molti, con circa 30 milioni di visite cliniche effettuate annualmente negli Stati Uniti. Le donne dimostrano una maggiore sensibilità al riflesso della tosse rispetto agli uomini e la condizione è legata a parecchi altri fattori scatenanti che vanno dall’utilizzo di ACE inibitori a bronchite cronica e bronchiectasie.

I fattori scatenanti acquisiti e neuropatici della tosse persistente si pongono come elementi aggiuntivi che possono essere assumere importanza nel quadro globale.

“L’assuefazione, penso, rappresenti una parte molto, molto ampia di ciò che avviene alle persone che hanno una tosse cronica”, ha affermato il Dott. Balkissoon. “Essi possono avere problemi di scolo retronasale. Possono avere problemi di reflusso gastroesofageo e anche un’asma in corso, ma nel momento in cui sviluppano questa tosse che dura da 15 o 25 anni, dev’esserci chiaramente un’assuefazione”. Ad un altro livello, le manifestazioni neuropatiche della tosse cronica sono dovute ai recettori irritativi che prosperano nei polmoni e nella gola. Questi sono le fibre nocicettive C, la proteina G, il transient receptor potential vanilloide 1 e il transient receptor potential A1.

La giuria è ancora fuori sui più nuovi antagonisti dei recettori, come anche su procedure chirurgiche come la funduplicatio e altri approcci di trattamento non farmacologico. Ma la strada più logica per terapie più mirate potrebbe essere tracciata da una diagnosi che accetta la possibilità che esista un gruppo più complesso di ragioni per una tosse cronica.

“La maggior parte delle persone che hanno tosse cronica hanno realmente eziologie comuni, ma il problema principale è rappresentato dalla comprensione che esse spesso si presentano in associazione e che hanno una o più ragioni per essere refrattarie”, ha affermato il Dott. Balkinsoon.

Il Dott. Balkinsoon ha dichiarato di aver tenuto relazioni per conto di AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Genentech, GlaxoSmithKline e Novartis.

Rod Franklin

Elsevier Global Medical News

COMMENTARY

Il Dott. Darcy Marciniuk, FCCP, commenta: La tosse cronica rappresenta la nemesi per ogni pneumologo e la lista delle cause continua a crescere. Sintomo fastidioso per molti dei nostri pazienti, in questo resoconto viene sottolineata l'eziologia spesso multifattoriale della tosse cronica. Finché non avverranno i tanto desiderati progressi e nuove terapie, lo strumento più utile per il clinico sarà rappresentato da un approccio diagnostico e terapeutico sistematico.

La resezione polmonare ottimale varia in base alla specialità chirurgica

SAN DIEGO – Negli Stati Uniti i chirurghi generali effettuano la maggior parte delle resezioni polmonari per tumore, tuttavia le resezioni polmonari per tumore effettuate dai chirurghi toracici hanno avuto tassi di mortalità intra-ospedaliera più bassi rispetto a quelle effettuate dai chirurghi generali e dai

cardiochirurghi, secondo i risultati di un'ampia analisi dei dati ospedalieri nazionali.

Nell'effettuare una resezione di un tumore polmonare, i chirurghi toracici eseguono una linfadenectomia significativamente più spesso dei chirurghi generali e dei cardiochirurghi. La Dott.ssa Michelle Ellis ha affermato al congresso annuale della Società dei Chirurghi Toracici: “lo stato dei linfonodi nel tumore polmonare è il principale determinante di stadio, prognosi e necessità di ulteriori terapie”. “L'esecuzione di una linfadenectomia al momento della resezione del tumore polmonare può essere considerata una misura di qualità del processo”. Studi precedentemente pubblicati hanno dimostrato che negli Stati Uniti i chirurghi generali effettuano la maggioranza dei casi toracici, mentre i chirurghi che si specializzano in chirurgia toracica hanno una più bassa morbilità e mortalità perioperatoria. La Dott.ssa Ellis dell'Università della Salute e della Scienza dell'Oregon, Portland ha aggiunto: “inoltre, i pazienti sottoposti a resezione polmonare da un chirurgo cardiotoracico specializzato con particolare esperienza in chirurgia toracica generale hanno una più lunga sopravvivenza globale e tumore-specifica”. “Abbiamo ipotizzato che la completezza dello staging oncologico intraoperatorio vari in base alla specialità chirurgica, e possa spiegare le differenze osservate negli outcome”.

Per verificare l'ipotesi, la Dott.ssa Ellis e i suoi collaboratori hanno riesaminato 222233 casi di tumore polmonare primitivo del Nationwide Inpatient Sample dal 1998 al 2007 che erano stati trattati chirurgicamente con resezione polmonare limitata, lobectomia o pneumonectomia. La principale misura di outcome era la presenza di linfadenectomia o di mediastinoscopia effettuate durante lo stesso ricovero.

La Dott.ssa Ellis ha riportato che le resezioni



I tassi di mortalità intra-ospedalieri per i chirurghi toracici, cardiaci e generali erano 2,3%; 3,4% e 4,0%.

DOTT.SSA ELLIS

dei tumori polmonari vengono effettuate dai chirurghi generali nel 62% dei casi, dai cardiocirurghi nel 35% dei casi e dai chirurghi toracici nel 3% dei casi. Il volume di casi annuo medio era 21 per i chirurghi toracici, 23 per i cardiocirurghi e 8 per i chirurghi generali.

I tassi di mortalità per i chirurghi toracici, cardiaci e generali erano rispettivamente 2,3%; 3,4% e 4,0%. Ciò si traduce in un odds ratio per mortalità intraospedaliera di 1,33 per i casi effettuati dai cardiocirurghi e 1,55 per quelli dei chirurghi generali.

I chirurghi toracici hanno eseguito la linfadenectomia significativamente più spesso delle loro controparti (73% vs 55% sia dei cardiocirurghi che dei chirurghi generali). I chirurghi toracici hanno effettuato la mediastinoscopia significativamente più spesso (16% vs 10% dei cardiocirurghi e 11% dei chirurghi generali). La Dott.ssa Ellis ha affermato: “un paziente aveva una probabilità più che doppia di ricevere la linfadenectomia se la resezione del tumore polmonare veniva effettuata da un chirurgo toracico”.

Quando i ricercatori hanno valutato l'impatto del volume dei casi nel loro modello multivariato, hanno trovato che per ogni raddoppio del volume dei casi di chirurgia toracica, vi era un significativo incremento nella probabilità che venisse effettuata una linfadenectomia (OR 1,28). D'altra parte, per ogni raddoppio del volume dei casi di chirurgia generale, vi era una significativa riduzione delle percentuali di linfadenectomia (OR 0,95). Il raddoppio del volume dei casi di chirurgia generale non ha influenzato le percentuali di linfadenectomia.

La Dott.ssa Ellis ha ammesso alcune limitazioni dello studio, compreso il fatto che esso contiene solo informazioni sui ricoveri singoli. Ha aggiunto che “esso ha anche dati tumore-specifici limitati come lo stadio e non ha previsto nessun meccanismo per il follow-up a lungo termine”. Inoltre, i chirurghi sono anonimi nel database, perciò non è possibile determinarne la specializzazione.

La Dott.ssa Ellis ha affermato di non avere dichiarazioni finanziarie significative da rilasciare.

*Doug Brunk
Elsevier Global Medical News*

Surgeon general: anche una sola sigaretta è dannosa

WASHINGTON – Per la prima volta, vi è evidenza di un danno immediato e diretto provocato dal fumo anche di una sola sigaretta, secondo la 30^a relazione annuale dell'Ufficio del Surgeon General degli Stati Uniti sul fumo.

Il Surgeon General Regina M. Benjamin ha affermato, al briefing per la stampa, che le relazioni precedenti del suo ufficio si sono affinate sulle diverse malattie che il fumo può causare. Ha affermato che “questa relazione si è concentrata su come il fumo di tabacco causi danno ad ogni organo del nostro corpo”. Quando le è stato chiesto perché questa relazione avrebbe fatto la differenza quando i tanti avvertimenti precedenti non hanno convinto gli americani a smettere di fumare, la Dott.ssa Benjamin ha affermato che pensa che l'evidenza diretta del danno personalizzerà il messaggio.

Essa ha fatto notare che la “Relazione del Surgeon General: Come il Fumo di Tabacco Causa Malattia: La Biologia e la Base Comportamentale delle Malattie Attribuibili al Fumo” di 700 pagine, ha determinato che il fumo di tabacco contiene 7000 sostanze chimiche, centinaia delle quali sono note essere tossiche e 70 delle quali sono cancerogene.

La relazione evidenzia che insulti multipli al corpo determinati da queste sostanze chimiche, comprese le alterazioni del DNA, possono condurre al cancro; danno del rivestimento polmonare; malattie polmonari ostruttive e bronchiti; stress sulla vascolatura e malattie cardiovascolari; ed un aumentato rischio di infarto cardiaco, ictus ed aneurisma dell'aorta. Il fumo interferisce inoltre con l'efficacia della chemioterapia ed il controllo dello zucchero nel sangue e determina problemi di fertilità, come difficoltà di concepimento, aborti e nascite pretermine. Ha fatto notare che anche una sola sigaretta può innescare un infarto cardiaco o un ictus.

Inoltre, la relazione ha esaminato gli effetti del fumo passivo, riscontrando che anche la breve esposizione può causare malattie car-

diovascolari e scatenare eventi cardiaci acuti, come l'infarto cardiaco. I bambini esposti al fumo passivo hanno una maggiore probabilità di morire di morte improvvisa del neonato.

La relazione sottolinea le proprietà sempre più assuefanti delle sigarette dei giorni nostri, molte delle quali, ha dettola Dott.ssa Benjamin, sono studiate per aumentare l'assorbimento della nicotina ed il suo superamento della barriera ematoencefalica.

Il Segretario del Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani Kathleen Sebelius al briefing ha affermato che la relazione dimostra che "non vi è un livello sicuro di esposizione al fumo di tabacco e, ha aggiunto "se sei un fumatore, il momento migliore per smettere è proprio adesso".

John R. Seffrin, Ph.D., Amministratore Delegato dell'American Cancer Society Cancer Action Network, era d'accordo. In una dichiarazione egli ha affermato che "la relazione di oggi rende chiaro, ancora una volta, che non esiste una sigaretta sicura né un livello sicuro di esposizione al fumo passivo per i non fumatori".

La Sig.ra Sebelius ha notato che, ogni giorno 4000 americani sotto i 18 anni di età provano la loro prima sigaretta, e 1000 diventano fumatori abituali. Ha poi detto che circa 1200 Americani muoiono ogni giorno come risultato del fumo di tabacco, e la relazione è parte della strategia in corso dell'amministrazione Obama per eliminare completamente l'utilizzo del tabacco.

La relazione del Surgeon General è disponibile su www.surgeongeneral.gov. L'ufficio ha anche creato una versione adattata per i consumatori e stampabile della relazione, una scheda tecnica di una pagina per i medici da utilizzare per discutere della relazione con i loro pazienti.

*Alicia Ault
Elsevier Global Medical News*

COMMENTARY

Il Dott. Philip Marcus, FCCP, commenta: Nel 1964, è stata pubblicata la prima relazione del Surgeon General sugli effetti del fumo sulla salute. Nei successivi 46 anni, un gran numero di dati provenienti da migliaia di studi hanno unanimemente dimostrato gli effetti devastanti del fumo sulle vite di milioni di americani e di altri in tutto il mondo. Ancora oggi negli Stati Uniti, l'utilizzo del tabacco rimane la singola maggiore causa prevenibile di morte e di malattia sia per gli uomini che per le donne.



Adesso, questa relazione del 2010 del Surgeon General spiega, oltre ogni ombra di dubbio, come il fumo di tabacco causi malattia, essenzialmente validando i risultati precedenti, ed espande e rafforza la scienza alla base di questi risultati. Armati di questi dati inconfutabili, è giunto il momento di allestire un assalto su larga scala dell'epidemia di tabacco.

Più di 1000 persone vengono uccise ogni giorno dalle sigarette, e la metà di tutti i fumatori a lungo termine vengono uccisi dalle malattie legate al fumo. Questa relazione dovrebbe porre un freno alla questione in questo momento, e speriamo ci possa essere una vera riduzione del fumo di sigaretta e la concomitante fine dell'epidemia delle malattie legate al fumo.

PNEUMORAMA offre ai suoi lettori *News from the college* tratti dai numeri di gennaio e marzo 2011 di **CHEST Physician**, pubblicazione mensile dell'American College of Chest Physicians. *Traduzione a cura di Stefano Picciolo*

XV CONGRESSO NAZIONALE della SIMRI

Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili



**16 - 18
GIUGNO
2011**

**CENTRO CONGRESSI ORA
LUXURY CATANIA,
GRAND HOTEL VILLA ITRIA**



Presidenti del Congresso

Giovanni A. Rossi
Presidente SIMRI

Eugenio Baraldi
Presidente Eletto SIMRI

Mario La Rosa
Presidente XV Congresso SIMRI

Comitato Scientifico

Mauro Baldini
Angelo F. Capristo
Stefania La Grutta
Enrico Lombardi
Lydia Pescollderungg
Massimo Pifferi
Giancarlo Tancredi
Luigi Terracciano

Segreteria Organizzativa



iDea congress
Via della Farnesina, 224
00135 Roma
Tel. 06 36381573
Fax 06 36307682
E-mail: info@ideacpa.com
www.ideacpa.com
www.ideacpa.com/simri2011

2011: quesito

Giuliana Maldini

Pneumologia
italiana.
Una, nessuna
o centomila?





Summary of the EU-project HIALINE

Health Impacts of airborne Allergen Information Network

Exposure to allergens is one of several factors determining sensitization and allergic symptoms in individuals. Exposure to aeroallergens from pollen is assessed by counting allergenic pollen in ambient air. However, proof is lacking that pollen count is representative for allergen exposure. We therefore monitored simultaneously birch, grass and olive pollen counts and their corresponding major pollen allergens Bet v I, Phl p 5 and Ole e I across Europe.

Already at one location in Europe in Munich, Germany, we found that the same amount of pollen from different years, different trees and even different days released up to 10-fold different amounts of Bet v I. Thus exposure to allergen is poorly monitored by only monitoring pollen count. Monitoring the allergen itself in ambient air might be an improvement in allergen exposure assessment. The objective of the HIALINE-project is to evaluate if these effects found in Munich, Germany are also measurable over a bigger geographic area like Europe, and at the same time implement an outdoor allergen early warning network, in addition to the pollen forecasts. Climatic factors that influence allergen exposure will be extracted and will be used to calculate the effect of climate change on local airborne allergen exposure. Current users of national pollen information services (atopic individuals, physicians and health authorities) will benefit.

The major allergens from the top 3 airborne allergens in Europe (grasses, birch and olive)

are sampled with a cascade impactor, extracted and analyzed by allergen specific ELISA's.

Pollen counts are measured by standard pollen traps and correlated with the weather data. Allergen forecast will be calculated by incorporating the SILAM chemical transport model and compared with the observations of HIALINE aiming at a comprehensive parameterization of the allergen release and transport. Expected outcomes are the implementation of a network of European outdoor allergen measurements to better predict allergic symptoms. Also the climatic factors that govern allergen exposure in outdoor air will be established. These can be used to calculate the effect of climate change on the health effects of airborne allergens.

The Project is coordinated by Prof. Dr. J. Buters, ZAUM-Center for Allergy and Environment, with 13 partners in 11 countries for 3 years with a volume of about €700.000. The workpackage leaders are Lorenzo Cecchi (Italy), Auli Rantio-Lehtimäki (Finland), Mikhail Sofiev (Finland) and Bernhard Weber (Germany). The other involved partners are Michel Thibaudon (France), Matthew Smith (United Kingdom), Carmen Galan (Spain), Rui Brandao (Portugal), Roberto Albertini (Italy), Uwe Berger (Austria), Bogdan Jackowiak (Poland) and Ingrida Čiuliene (Lithuania).

Acknowledgement: The research leading to these results has received funding has received funding from European Union, in the framework of the Health Programme.

AIAnewsletter

ASSOCIAZIONE ITALIANA DI AEROBIOLOGIA
Rete Italiana di Monitoraggio degli Aeroallergeni



& PNEUMORAMA

A12 - Novi Ligure

A13 - Acqui Terme

A14 - Ovada

M.G. Mazzarello, L.G. Cremonte
ASL 22, Osp. di Ovada,
Osp. Civile Novi Ligure,
Via Ruffini 22 - 15076 Ovada (AL)

A15 - Casale Monferrato

L.G. Cremonte, E. Piccolini, M.G. Mazzarello
ASL 21 Osp. S. Spirito
Via Giolitti 2 - 15033 Casale Monferrato (AL)

Ao2 - Aosta, Saint-Christophe

Ao3 - Frazione Gimillan (Cogne)

R. Ferrari, P. Acconcia
A.R.P.A. Valle D'Aosta
Loc. Grande Charrière, 44
I 1020 Saint-Christophe (AO)

Ap1 - Ascoli Piceno

G. Nardi, C. Coccia
Osp. Prov. Mazzoni ASUR 13
Servizio di Allergologia
Via Degli Iris, 1 - 63100 Ascoli Piceno

Ap2 - S. Benedetto Del Tronto

E. Piunti, R. Alleva
ASL 12 - Ospedale S. Benedetto del Tronto
Servizio di Allergologia
Via Manara, 7
63039 S. Benedetto del Tronto (AP)

Aq1 - Coppito

L. Pace, A. Angelosante Bruno
Università degli Studi dell'Aquila
Dip. Scienze Ambientali
Via Vetoio - 67100 Coppito (AQ)

Av1 - Mercogliano

U. Viola, A. Polcari, M. Mottola
Casa di Cura "Montevergine" spa
Via M. Malzoni 4 - 83013 Mercogliano (AV)

Bo1 - Bologna

A.M. Casali, M. Felicori
A.R.P.A. - Sez. Prov. di Bologna
Via Triacchini, 17 - 40137 Bologna

Bo3 - S. Giovanni in Persiceto

S. Marvelli, E. Rizzoli
Centro Agricoltura Ambiente srl
Via di Mezzo Levante, 2233
40014 Crevalcore (BO)

Bo5 - S. Pietro Capofiume

S. Marvelli, E. Rizzoli
Centro Agricoltura Ambiente srl
Via di Mezzo Levante, 2233
40014 Crevalcore (BO)

Bz2 - Bolzano

E. Bucher, V. Kofler, E. Zieger
Arpa Bolzano
Laboratorio Biologico Provinciale
Via Sottomonte, 2 - 39055 Laives (BZ)

Ca1 - Cagliari

G. Piu, P.U. Mulas, C. Caddeo
Ambulatorio di Allergologia
Via Zagabria, 51 - 09100 Cagliari

Cb1 - Campobasso

A. Lucci, V. Nardelli
ARPA Molise - Dip. Di Campobasso
Via U. Petrella, 5 - 86100 Campobasso

Is1 - Isernia

A. Lucci, A. Mollicelli, V. Nardelli
A.R.P.A. Molise, Dip. di Campobasso
Via Petrella, 1 - 86100 Campobasso

Cs1 - Cosenza

F. Romano, M.I. Scarlato
A. O. "Mariano Santo", di Cosenza
Via Benedetto Croce, 23 - 87036 Cosenza

Fe1 - Ferrara

G. Garasto, E. Manfredini
A.R.P.A. - Sez. Prov. di Ferrara
Corso Giovecca, 169 - 44100 Ferrara

Fg1 - Foggia

A. Graziani
Azienda Osp. Univ. OORR Foggia,
Struttura di Allergologia ed Immunol.
Clinica, Osp. Colonnello D'Avanzo
Viale degli Aviatori 1 - 71100 Foggia

Fi1 - Firenze Nw

M. Onorari, M.P. Domeneghetti
Arpat, Articolazione Funzionale
di Aerobiologia del Dip. di Pistoia
Via Baroni, 18 - 51100 Pistoia

Fi2 - Firenze Sw

M. Manfredi
U.O. Immunologia e Allergologia
Nuovo Osp. S. Giovanni di Dio
Via Torregalli, 3 - 50143 Firenze

Fo1 - Forlì

P. Veronesi
A.R.P.A. - Sez. Prov. di Forlì/Cesena
Sede ARPA - Viale Salinatore, 20
47100 Forlì

Fo2 - Cesena

P. Veronesi
A.R.P.A. - Sez. Prov. di Forlì/Cesena
Sede ARPA - Viale Salinatore, 20
47100 Forlì

Fo3 - Rimini

M.T. Biagini, P. Anelli
A.R.P.A. E.R. - Sez. Prov. di Rimini
Servizio Sistemi Ambientali
Via D. Alighieri, 80/A - 47900 Rimini

Ge1 - Genova

S. Voltolini, C. Montanari, A. Fichera,
S. Mezzetta
A. O. S. Martino e Cliniche
Universitarie Convenzionate
Università di Genova, Laboratorio
di Palinologia e Archeobotanica
Largo R. Benzi, 10 - 16132 Genova

Ge2 - Lavagna

G. Albalustri, M. Audisio, A.P. Greco
ASL 4 Chiavarese
Loc. S. Andrea di Rovereto
16043 Chiavari (GE)

Ge4 - Genova

M. Molina, S. Trichilo
A.R.P.A.L. - Dip. di Genova
Via Bombrini, 8 - 16149 Genova

NUOVO CONSIGLIO DIRETTIVO AIA 2009-2012

PRESIDENTE Guido Marcer - Padova

PAST PRESIDENT Mariangela Manfredi - Firenze

VICE PRESIDENTE Roberto Albertini - Parma

SEGRETARIO Maria Paola Domeneghetti - Pistoia

TESORIERE Maira Bonini - Parabiago, Milano

CONSIGLIERI Augusto Arsieni - Brindisi

Gianna Moscato - Pavia

Erminia Ridolo - Parma

Maria Cecilia Serra - Roma

Susanna Voltolini - Genova

Alessandro Travaglini - Roma

Im3 - Imperia

L. Occeleto, M. Ferri
A.R.P.A.L. Dip. di Imperia
Via Nizza, 6 - 18100 Imperia

Lcl - Casatenovo

F. Della Torre, A. Molinari
I.N.R.C. - I.R.C.C.S., ASL Lecco
Via Montereio, 13
23880 Casatenovo (LC)

Me5 - Messina Nord

R. Picone, S. Damino
Università di Messina
Dip. di Scienze Botaniche
Salita Sperone, 31
98166 Località S. Agata - Messina

Rc3 - Pellarò

R. Picone, S. Damino
Università di Messina
Dip. di Scienze Botaniche
Salita Sperone, 31
98166 Località S. Agata - Messina

Mi6 - Parabiago (MI)

M. Bonini, G. Cislighi
ASL della Provincia di Milano I
U.O. di Igiene e Sanità Pubblica
Via Spagliardi, 19 - 20015 Parabiago (MI)

Mo1 - Modena

L. Venturi, C. Barbieri
Arpa - Sez. Prov. di Modena
Via Fontanelli, 23 - 41100 Modena

Mo2 - Vignola

A.M. Mercuri, P. Torri,
Edificio AUSL
Via Libertà, 799
41058 Vignola (MO)

Na2 - Napoli Nord

G. D'amato, M. Russo
A.O.R.N. "A. Cardarelli"
Centro Studi Aerobiologici
Via Rione Sirignano, 10
80121 Napoli

Pcl - S. Lazzaro Alberoni

L. Contardi, G. Gallinari
A.R.P.A. Sez. Prov. di Piacenza
Settore Biotossicologico
Via XXI Aprile, 48
29100 Piacenza

Pdl - Padova

G. Marcer, A. Bordin
Dip. di Medicina Ambientale e Sanità
Pubblica, Medicina del Lavoro
Università di Padova
Via Giustiniani, 2
35128 Padova

Pgl - Perugia

E. Tedeschini
Università di Perugia
Dip. di Biologia vegetale e biotecnologie
agro-ambientali e zootecniche
Via Borgo XX Giugno, 74
06121 Perugia

Pr1 - Parma

P. Dall'aglio, R. Albertini, I. Usberti,
M. Ugolotti
Dip. di Clinica Medica, Nefrologia
e Scienze della prevenzione
Università degli Studi di Parma
Via Gramsci, 14 - 43100 Parma

Pr2 - Parma Ovest

F. Cassoni, G. Pinto, F. Fontana
A.R.P.A. E.R. - Sez. Prov. di Parma
Via Spalato, 4 - 43100 Parma

Pt1 - Pistoia

M. Onorari, V. Begliuomini
ARPAT, Articolazione Funzionale
di Aerobiologia distaccamento
territoriale di Pistoia
Via Baroni, 18 - 51100 Pistoia

Pt2 - Montecatini Terme

M. Onorari, T. Bianchi
ARPAT, Articolazione Funzionale
di Aerobiologia distaccamento
territoriale di Pistoia
Via Baroni, 18 - 51100 Pistoia

Lu1 - Lido di Camaiore

M. Onorari, V. Bigagli
ARPAT, Articolazione Funzionale
di Aerobiologia distaccamento
territoriale di Pistoia,
Via Baroni, 18 - 51100 Pistoia

Pu1 - Pesaro

S. Circolone, Cassiani
Provincia di Pesaro e Urbino
Via Gramsci, 7 - 61100 Pesaro

Pv1 - Montescano

C. Fracchia, S. Ricci
IRCCS Fondazione "S. Maugeri"
Via per Montescano
27040 Montescano (PV)

Pv2 - Pavia

C. Biale, P. Pignatti, G. Moscato
I.R.C.C.S. Fondazione "S. Maugeri"
Servizio Autonomo di Allergologia
e Immunologia Clinica
Via Salvatore Maugeri, 10
27100 Pavia

Ra3 - Ravenna

M. Pagnani
A.R.P.A. - Sez. Prov. di Ravenna
Via Alberoni, 17
48100 Ravenna

Re1 - Reggio Emilia

L. Camellini, M. Cavalchi, M. Ingrassia
A.R.P.A. - Sez. Prov. di Reggio Emilia
Via Amendola, 2
42100 Reggio Emilia

Rm5 - Roma Tor Vergata

A. Travaglini, D. Leonardi, S. Silvestri
Università di Roma Tor Vergata
Dip. di Biologia
Via Della Ricerca Scientifica, 1
00133 Roma

Rm6 - Roma Nw (Osp. S. Pietro)

A. Travaglini, S. Silvestri, D. Leonardi, F. Froio
Università di Roma Tor Vergata
Dip. di Biologia
Via Della Ricerca Scientifica, 1
00133 Roma

Rm8 - Roma Centro (Ucea)

M.C. Serra
CRA
Via Del Caravita, 7/A
00186 Roma

So2 - Sondrio

A. Pini
ASL Provincia di Sondrio,
Laboratorio di Sanità Pubblica
Via Stelvio, 35/A - 23100 Sondrio

Sp2 - La Spezia

C. Grillo, E. Rossi
A.R.P.A.L. - Dip. Prov. La Spezia
Via Fontevivo, 21 - 19125 La Spezia

Ss1 - Sassari

G. Vargiu, A. Vargiu
Studio Specialistico Allergologico
e Immunologico
Piazza Mons. Mazzotti, 6
07100 Sassari

Sv4 - Savona

D. Alleteo, F. Maida
A.R.P.A.L. - Dip. di Savona
Via Zunini, 1 - 17100 Savona

Tn2 - S. Michele all'Adige

E. Gottardini, F. Cristofolini
Istituto Agrario di S. Michele all'Adige
Via Mach, 2
38010 S. Michele all'Adige (TN)

To2 - Torino

R. Caramiello, L. Reale, F. Nebiolo
Università di Torino,
Dip. di Biologia Vegetale
Viale Mattioli, 25
10125 Torino

Va3 - Busto Arsizio

P. Zanon, E. Chiodini, P. Pozzi
A. O. "Ospedale di Busto Arsizio",
Serv. Allergologia
Piazzale Solano, 3
21052 Busto Arsizio (VA)

Br1 - Brindisi

A. Arsiene
AUSL, Osservatorio Aerobiologico
di Brindisi
Az. Ospedaliera "A. Di Summa" Centro
di Allergologia e Immunologia Clinica,
Via Appia 164
72100 Brindisi

Kr2 - Krotone

S. Pugliese, F. Salvemini, G. Ierardi,
Vinciguerra
Polispecialistica B.I.O.S. s.r.l.
P.zza Umberto I, 41
88900 Krotone

Più di 3 milioni di individui in Italia vivono il disagio di essere asmatici con sintomi che spesso interferiscono con la normale vita quotidiana e con un costo per paziente medio annuo che supera gli 800 Euro, e l'asma è ancora oggi responsabile di più di mille decessi all'anno (dati anno 2000). La prevalenza della malattia poi è in rapida crescita, anche a livello mondiale, soprattutto nei bambini e nei giovani. L'allergia costituisce la terza causa di malattia cronica nel nostro Paese e riguarda circa il 20% della popolazione (oltre 10 milioni di individui) con un'incidenza sempre più preoccupante su giovani e infanzia.

Sono cifre più che allarmanti e inaccettabili poiché gran parte di tali sofferenze e molti decessi potrebbero essere evitati.

Federasma è una organizzazione senza fini di lucro (Onlus), che dal 1994 riunisce le principali Associazioni italiane di pazienti che sostengono la lotta all'asma e alle allergie ed è attiva, con numerose associazioni territoriali affiliate, in azioni di tutela degli interessi dei malati allergici e asmatici.

Federasma opera in stretto contatto con le principali Società Scientifiche dell'area pneumologica e allergologica e si avvale del prezioso sostegno di un Comitato medico-scientifico altamente qualificato che verifica e aggiorna le informazioni scientifiche su asma e allergie. L'informazione, la gestione ed il controllo della malattia sono i tre punti essenziali per la tutela del paziente asmatico ed allergico, per questo Federasma è impegnata costantemente nel promuovere iniziative volte a sollecitare le Istituzioni e conseguire decisioni politico-sanitarie a tutela dei pazienti.

A sostegno di questi tre punti essenziali e per conseguire il principale obiettivo di Consapevolezza sull'asma e sull'allergia, Federasma opera inoltre per elaborare informazioni rivolte al paziente, divulgandole attraverso pubblicazioni, incontri pubblici di prevenzione, soprattutto nelle scuole, incontri di formazione rivolti al personale sanitario e manifestazioni volte a sensibilizzare l'opinione pubblica.

Federasma è membro EFA
(Federazione Europea delle Associazioni di Pazienti Asmatici e Allergici).

Per destinare il 5 per mille dell'IRPEF, indicare:
Federasma Onlus
codice fiscale
95025630120



SEDE E SEGRETERIA
Federasma Onlus
Via Ser Lapo Mazzei 33 - 59100 Prato
Tel. 0574 1821033 - Fax 0574 607953
Numero Verde 800 123 213
Skype: federasma_segreteria
segreteria@federasma.org - www.federasma.org

Anche i bambini allergici e asmatici hanno diritto ad andare a scuola: Come affrontare il problema tutti insieme

Parlare di gestione della malattia allergica e dell'asma, significa stabilire un programma complesso e personalizzato che permetta di mettere in atto regole terapeutiche, comportamentali e ambientali per il controllo ottimale della malattia. Per ottenere questo tutte le persone-chiave del microcosmo del bambino, oltre a lui e alla sua famiglia, devono essere coinvolte in maniera attiva. È in questa ottica che il personale scolastico e i compagni di classe possono e devono contribuire attivamente a una gestione efficace di questa malattia. La corretta gestione delle problematiche allergiche, durante la vita scolastica, richiede non solo l'attuazione di norme ambientali, ma soprattutto conoscenze e comportamenti idonei da parte del personale scolastico e dei compagni da acquisire per consentire all'alunno asmatico e/o allergico, se sotto controllo, di condurre una vita scolastica normale. Sarebbe opportuno pertanto regolamentare in modo unitario i percorsi d'intervento e di formazione per garantire una sana qualità dell'aria e per la somministrazione dei farmaci in orario scolastico. A questo scopo sarebbe auspicabile che i responsabili alle politiche sanitarie ed educative, in accordo con i servizi socio-sanitari territoriali, individuino le modalità, gli strumenti e le risorse affinché i regolamenti scolastici prevedano e permettano la somministrazione di farmaci in ambiente scolastico programmando iniziative e percorsi educativi mirati.

Iniziative per il personale che opera nelle scuole

I programmi dovrebbero mirare a conoscere e riconoscere:

- le patologie allergiche e l'asma;
- l'importanza del rispetto delle norme di prevenzione da mettere in atto per evitare il manifestarsi di reazioni allergiche o asmatiche;
- l'importanza e la necessità delle somministrazioni terapeutiche precoci;

- d) una crisi asmatica iniziale o una reazione allergica significativa;
- e) la necessità di un controllo medico in urgenza.

Iniziative per gruppo classe e genitori volte a:

- a) promuovere la cultura della salute per aiutare i bambini affetti da asma e da allergia e i loro compagni a comprendere e ad accettare somiglianze e differenze;
- b) fornire le conoscenze attraverso mezzi di comunicazione appropriati all'età che permettano al gruppo classe di poter considerare gli eventi, i problemi e le difficoltà di chi è affetto dalla malattia;
- c) favorire la collaborazione e la socializzazione con chi è affetto dalla malattia.

Prevenzione ambientale e sanitaria per la tutela dei soggetti a rischio

La definizione e l'attuazione di procedure di prevenzione ambientale e sanitaria per la protezione dei soggetti a rischio (di incorrere in crisi asmatiche e allergiche) durante l'orario scolastico, è il presupposto indispensabile e necessario per garantire:

- 1) la piena integrazione dell'alunno in tutte le attività didattiche ed extra didattiche;
 - 2) la riduzione delle reazioni allergiche durante l'orario scolastico e conseguente riduzione della necessità di intervento sanitario;
 - 3) la riduzione delle assenze scolastiche;
 - 4) il benessere e la tranquillità dell'intera popolazione scolastica e del bambino affetto da patologia, del personale scolastico e del gruppo classe nel quale l'alunno è inserito.
- Per raggiungere questo risultato è indispensabile, oltre al rispetto delle leggi dello Stato e della normativa vigente in materia di tutela della salute e di tutela dei lavoratori, una chiara definizione dei compiti e delle responsabilità individuali e organizzative. Altrettanto importanti e necessarie sono la disponibilità a condividere l'impegno a collaborare attivamente nel rispetto dei diritti, della libertà e della diversità di tutti e di ognuno, in quanto la gestione della malattia e degli aspetti preventivi attuabili nell'ambiente scolastico,

che sono stati fino ad oggi oggetto di scarsa attenzione, devono essere considerati utili per tutta la comunità scolastica perché è importante sottolineare come un ambiente adatto ai bambini asmatici ed allergici è un ambiente sano per tutti.

Nell'esperienza italiana, nonostante i dati nazionali non possano considerarsi allarmanti, le difficoltà incontrate nelle fasi progettuali ha comunque evidenziato i punti di forza e di debolezza dei sistemi di gestione e prevenzione, inclusa la frammentazione e la chiarezza di ruoli delle autorità locali, affiancato da carenze strutturali e di risorse per l'edilizia scolastica.

Il ruolo dei diversi settori (mobilità, energia, attività produttive, verde ed edilizia scolastica) e delle diverse Amministrazioni nazionali e locali coinvolte a vario titolo nella gestione di un ambiente sano a scuola, è fondamentale, ma deve, comunque, affiancarsi ad un processo di consapevolezza dei problemi e delle soluzioni disponibili, specie per chi è coinvolto in prima linea in quelle – apparentemente – piccole azioni quotidiane che, nel loro complesso, determinano la vitalità delle azioni di prevenzione a livello locale. Dall'esperienza è noto che quando ci si confronta con problematiche complesse, multifattoriali e prevalentemente locali la presenza di legislazione, pur se importante, non è il solo strumento disponibile per una efficace realizzazione degli obiettivi di prevenzione.

Perché questi si realizzino, o perché si possano concretizzare anche i pratici consigli operativi suggeriti in questa breve pubblicazione (dalla scelta di arredi e materiali didattici, all'integrazione del bambino asmatico nelle attività extracurricolari), oltre alla conoscenza dei rischi dovrà essere costruita e coltivata anche la consapevolezza dell'importanza dei ruoli individuali (personale scolastico e docenti, familiari specie dei bambini allergici e asmatici, pediatri, operatori ambientali, associazioni di categoria), prevedere meccanismi e strumenti che facilitino scambi d'informazione e iniziative locali.

Perché un'associazione di pazienti BPCO?

L'Associazione Italiana Pazienti BPCO è stata costituita il 24 giugno 2001 allo scopo di unire i pazienti BPCO in una lotta determinata ad ottenere una maggiore attenzione da parte delle Istituzioni e dell'opinione pubblica nei confronti del malato cronico respiratorio e, di conseguenza, più adeguati interventi di tutela e misure per una migliore qualità della vita. È iscritta presso l'Anagrafe unica delle ONLUS dal 4 ottobre 2007.

Il nostro principale compito è stato quello di operare per ottenere il riconoscimento della BPCO nella lista delle malattie croniche invalidanti, del Ministero della Salute (D.M. del 28 maggio 1999, pubblicato nella G.U. n° 226 del 25-09-1999 e successive modifiche). Questo obiettivo sembrava raggiunto con il DPCM del 23 aprile 2008 concernente i nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) erogati dal Servizio Sanitario Nazionale, contenente nell'Allegato 8 la Revisione del Decreto Ministeriale 329 del 1999 sulle malattie croniche e invalidanti (D.M. del 28 maggio 1999, pubblicato nella G.U. n. 226 del 25 settembre 1999 e successive modifiche). Purtroppo il DPCM del 23 aprile 2008 non ha avuto seguito e siamo ancora in attesa di una decisione in merito da parte del ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. La BPCO è un vero e proprio problema di sanità pubblica, di cui si parla troppo poco nel nostro paese. È una malattia molto diffusa e sottovalutata, in crescita soprattutto nelle persone adulte e anziane, che causa sofferenze e preoccupazioni a coloro che ne sono colpiti e alle loro famiglie.

Obiettivi dell'Associazione

L'Associazione ha lo scopo di accrescere sulla base delle più recenti acquisizioni scientifiche la conoscenza della malattia e della sua gestione da parte dei pazienti e dei loro familiari, al fine di migliorarne le condizioni di salute e la qualità della vita. Si rende interlocutore delle Istituzioni, per conseguire interventi, anche di tipo legislativo, mirati a migliorare la tutela del paziente cronico respiratorio, a promuovere campagne di informazione, di educazione e di prevenzione e a sostenere la ricerca scientifica medica e farmacologica.



Associazione Italiana Pazienti
BPCO Onlus
Via Cassia, 605 - 00189 Roma
Tel. 06 33251581 - Fax 06 33259798
franchima@tin.it - www.pazientibpco.it

Per destinare il
5 per mille dell'IRPEF,
indicare:
**Associazione Italiana
Pazienti BPCO Onlus**
codice fiscale
03202030965

Ancora silenzio sul riconoscimento della BPCO nella lista delle patologie croniche e invalidanti!

Nel 1999 la BPCO non è stata erroneamente inserita nella lista delle patologie croniche e invalidanti (D.M. del 28 maggio 1999, pubblicato nella G.U. n. 226 del 25 settembre 1999 e successive modifiche) e, di conseguenza, non vi è gratuità delle prestazioni essenziali di monitoraggio per i pazienti affetti da questa patologia, così come è previsto per le altre malattie croniche.

Nel 2005 la Direzione Generale della Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute ha istituito la Commissione Pneumologia, composta dalle Società Scientifiche operanti nell'area respiratoria e dalle Associazioni dei pazienti, per procedere alla revisione del Decreto Ministeriale 329/99 citato, che aveva raccomandato il riconoscimento del suo carattere cronico e invalidante, sulla base di evidenze scientifiche (Linee guida internazionali GOLD-Global Initiative on Obstructive Lung Diseases). Il DPCM del 23 aprile **2008** concernente i nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) erogati dal Servizio Sanitario Nazionale, ha previsto nell'Allegato 8 la Revisione del Decreto Ministeriale 329 del 1999 citato ed ha riconosciuto la BPCO come patologia cronica e invalidante.

La lista delle prestazioni esenti per la BPCO (codice 057) e la revisione di quella relativa all'insufficienza respiratoria cronica (codice 024.518.81) sono state pubblicate nel sito del Ministero della Salute. Il ritiro da parte del Governo del DPCM del 23 aprile 2008 riguardante i LEA ha bloccato la decisione che aspettavamo con fiducia da 10 anni di vedere finalmente riconosciuta la BPCO tra le malattie croniche e invalidanti.

L'inserimento della BPCO nella lista delle malattie croniche rappresenta una misura di migliore tutela del paziente, ma per noi è soprattutto il mezzo per ottenere il riconoscimento del suo impatto economico e sociale, che è il punto di partenza per una migliore prevenzione e una più adeguata

gestione di una patologia in crescita, con allarmanti tassi di prevalenza e di mortalità. Rivolgiamo un appello al Ministro della Salute, On. Ferruccio Fazio, affinché acceleri la pubblicazione del nuovo documento sui LEA, nell'ambito dei quali figura anche la revisione del DM 329/99.

Il programma di lavoro 2011 prevede le seguenti iniziative

Advocacy

A livello nazionale:

- Riconoscimento della BPCO come malattia cronica e invalidante (revisione D.M. 329/99);
- GOLD, partecipazione all'aggiornamento delle linee guida nazionali BPCO;
- GARD, partecipazione a programmi di prevenzione, gruppo di lavoro continuità assistenziali e Piani sanitari regionali e nazionale;
- Cittadinanzattiva (CnAMC), collaborazione al fine di esercitare comuni azioni di tutela dei diritti dei cittadini affetti da patologie croniche e azioni di tutela per quanto concerne l'Assistenza farmaceutica;
- Convenzioni con Centri Pneumologici per apertura Sportelli BPCO su tutto il territorio nazionale;
- Apertura nuove Sezioni Territoriali;
- Revisione delle percentuali di invalidità per le minorazioni e malattie invalidanti (Decreto ministeriale 5 febbraio 1992).

A livello internazionale:

- EFA, progetti di collaborazione con i responsabili delle politiche sanitarie, per migliorare l'assistenza, l'ambiente e l'integrazione degli interessi sanitari;
- ICC, applicazione in tutti i Paesi della Carta Mondiale dei Diritti dei Pazienti BPCO approvata il 14 giugno 2009.

Conference on Rare Interstitial Lung Diseases

Udine – 28th and 29th October 2011-03-06

Summary

Conference on Rare Interstitial Lung Diseases: researchers, clinicians and patients associations.

Description of the Event

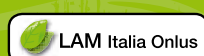
There are more than 130 rare lung diseases many of these are interstitial lung diseases affecting one person every 2,000 with oftentimes a debilitating or even fatal progression. Research for these diseases is scarce and in some cases it does not even exist. Millions of people affected by rare interstitial lung diseases do not have access to appropriate drug treatments which might improve their health condition.

Objectives of the Conference

1. To allow for associations supporting patients affected by these conditions to discuss with world-famous researchers and clinicians the state of the art in terms of developments of treatments and cures for rare interstitial lung diseases
2. To debate key steps forward to accelerate research for treatments which might improve the quality of life and life expectancy of patients
3. To discuss the topic of pulmonary rehabilitation for patients affected by rare interstitial lung diseases. In addition, at the conference LAM Italia will present the book "Meditation in Breathing" from Dott. Vijai Sharma which provides simple exercises to improve one's breathing techniques. Dott. Sharma, a doctor, psychologist and yoga teacher suffering from BPCO (chronic obstructive pulmonary disease) will be present at the conference.

During the conference, LAM Italia will host its annual meeting open to all LAM patients, family & friends, clinicians and researches. During the meeting LAM Italia will present updates on drug trials and research projects taking place in Italy and in the rest of the world.

With Best Regards
LAM Italia Onlus - Iris Bassi



Associazione che si prefigge di promuovere con urgenza la ricerca di un trattamento efficace e di una cura della linfangioleiomiomatosi

Associazione LAM Italia Onlus
Via Udine, 33/4 - 33050 Pavia di Udine (UD)
Tel. 335 5380863 - info@lam-italia.org
www.lam-italia.org

Per destinare il
5 per mille dell'IRPEF,
indicare:
LAM Italia Onlus
codice fiscale
94113210309

AACP

Associazione Aretina di Pneumologia Clinica

Soci: I. Archinucci, G. Coniglio, M. Naldi, R. Scala
Sede: U.O. Broncopneumologia ASL 8 AR
 Ospedale San Donato
 Via Pietro Nenni, 20 - 52100 Arezzo
 Tel. centr. 0575 2551 - rep. 0575 254541
 Fax 0575 254545
 m.naldi@usl8.toscana.it

ACCP

American College of Chest Physicians Capitolo Italiano

Regent: D. Olivieri (PR)
Governors: V. Bellia (PA), M. Cazzola (RM), C.F. Donner (Borgomanero, NO), M. Dottorini (PG), M.P. Foschino Barbaro (FG), C. Micheletto (Busso-lengo, VR), C. Lequaglie (AQ), R. Maselli (CZ), A. Potena (FE), A. Sanduzzi Zamparelli (NA)
Coordinatore editoriale: F. de Blasio (NA)
Segreteria Nazionale: Stefano Picciolo
 Clinica Malattie Respiratorie
 Policlinico Universitario "G. Martino"
 Via Consolare Valeria, 1 - 98125 Messina
 Tel. 090 2212003 - Fax 090 8967896
 stepic@gmail.com - www.chest.it

AIA

Associazione Italiana di Aerobiologia

Presidente: Guido Marcer (PD)
Vice Presidente: Roberto Albertini (PV)
Past President: Mariangela Manfredi (FI)
Segretario: Maria Paola Domeneghetti (PT)
Tesoriere: Maira Bonini (Parabiago, MI)
Consiglieri: A. Arseni (BR), Elena Gottardini (San Michele all'Adige, TR), G. Moscato (PV), E. Ridolo (PR), S. Voltolini (GE), A. Travaglini (Roma)
Sede: Via delle Fonti, 10/7 - 50018 Scandicci (FI)
 Tel. 3346385437 - Fax verde 800910315
 info@ilpolline.it - www.ilpolline.it

A.A.I.T.O.

Associazione Allergologi e Immunologi Territoriali e Ospedalieri

Presidente: C. Troise
Past-president: F. Bonifazi
Vice Presidenti: G. Senna, R. Asero
Segretario: F. Pezzuto
Tesoriere: O. Quercia
Consiglio direttivo: R. Ariano, B. Bilò, R. Longo, F. Murzilli, A. Perino
Revisori dei conti: E. Ferrarini, G. Manfredi, A. Pio
Proviviri: S. Amoroso, D. Gargano, G. Zanierato
Responsabile Sezione Aerobiologia: V. Feliziani

Responsabile Politiche Regionali: M. Galimberti

Responsabile Junior Member: M. Bresciani

Responsabile Editoriale: C. Lombardi

Responsabile Sezioni Regionali: A. Musarra

Segreteria:

c/o AIM Group - AIM Congress S.r.l.
 Viale G. Mazzini, 70 - 50132 Firenze
 Tel. +39 055 233881 - Fax +39 055 2480246
 aaito@aimgroup.it - www.aaito.it

Coordinatori Regionali:

- Abruzzo: Marco Cervone
- Calabria: Giacomo Greco
- Campania: Catello Romano
- Emilia Romagna: Michele Giovannini
- Friuli Venezia Giulia: Michele Schiappoli
- Lazio: Domenico Schiavino
- Liguria: Susanna Voltolini
- Lombardia: Marina Braga
- Marche: Domenico Schiavino
- Molise: Marco Cervone
- Piemonte: M. Adele Moschella
- Puglia: Fulvio Mastrandrea
- Sardegna: Sergio Cabras
- Sicilia: Marcello Zambito
- Trentino Alto Adige: Michele Schiappoli
- Umbria: Domenico Schiavino
- Valle d'Aosta: M. Adele Moschella
- Veneto: Michele Schiappoli

AIMAR

Associazione Interdisciplinare per lo Studio delle Malattie Respiratorie

Presidenti Onorari: C. Grassi (MI), B. Leoncini (PI)
Presidente: C.F. Donner (Borgomanero, NO)
Vice Presidenti: F. De Benedetto (Chieti), C.M. Sanguinetti (Roma)
Segretario Generale/Tesoriere: S. Nardini (Vittorio Veneto, TV)
Coordinatore Sezioni Regionali: M. Polverino (Cava de' Tirreni, SA)
Componenti: Pistolesi (FI), R. Pela (AP), A. Sanduzzi Zamparelli (NA)
Coordinatore Aree Scientifiche e di Ricerca: L. Casali (TR)
Coordinatore E.C.M.: G. Walter Canonica (GE)
Coordinatore Comitato Scientifico: L. Allegra (MI)
 - Ambiente e Allergologia: G. D'Amato (NA)
 - Anestesiologia e Rianimazione: M. Ranieri (TO)
 - Cardiocirurgia: M. Viganò (PV)
 - Cardiologia: N. Galié (BO), A. Palmarini (MI)
 - Chirurgia Toracica: F. Sartori (PD)
 - Diagnostica per Immagini: A. Carriero (NO), F. Schiavon (BL)
 - Endocrinologia: A. Pinchera (PI)
 - Epidemiologia: F. Romano (CH)
 - Farmacologia: I. Viano (NO)
 - Formazione e Qualità: M. Capelli (BO), P. Poletti (PD)

- Gastroenterologia: G. Bianchi Porro (MI), L. Capurso (Roma)
- Geriatria: E. Tupputi (BA), S.M. Zuccaro (Roma)
- Immunologia: G. Montrucchio (TO)
- Infettivologia: E. Concia (VR)
- Medicina Generale: C. Cricelli (FI)
- Medicina Interna: R. Corinaldesi (BO)
- Medicina del Lavoro: P. Carta (CA), G. Muzi (PG)
- Microbiologia: G.C. Schito (GE)
- Neurologia: L. Ferini Strambi (MI)
- Oncologia: F. De Marinis (Roma), C. Gridelli (AV)
- Otorinolaringoiatria: M. De Benedetto (LE), D. Passali (SI)
- Pediatria: A. Barbato (PD), F.M. De Benedictis (AN)
- Pneumologia: F. Blasi (MI), L. Casali (TR), A. Cavalli (FC), M. Cazzola (Roma), G.U. Di Maria (CT), G. Girbino (ME), C. Grassi (MI), D. Olivieri (PR), P.L. Paggiaro (PI), P. Palange (Roma), R. Pela (AP)

- Rapporti con i Pazienti: M. Franchi (Roma)

Presidenti Sezioni Regionali:

- Piemonte e Valle D'Aosta: C. Gulotta (TO)
- Liguria: F. Fabiano (SP)
- Lombardia: R. Corsico (PV)
- Trentino Alto Adige: S. Bassetti (Arco di Trento, TN)
- Nord Est: R.W. Dal Negro (VR)
- Emilia Romagna: E. Marangio (PR)
- Toscana: G. Scano (FI)
- Umbria: O. Penza (PG)
- Marche: P. Isidori (Fano, PU)
- Abruzzo e Molise: C. De Iulii (TE)
- Lazio: S. Carlone (Roma)
- Puglia: U. Vincenzi (FG)
- Campania: G. Balzano (Telese Terme, NA)
- Basilicata: M.C. Martini (Villa d'Agri, PZ)
- Calabria: A. Gallelli (CZ)
- Sicilia: S. Privitera (CT)
- Sardegna: G. Ligia (CA)

Collegio dei Probiviri:

C. Grassi (MI, Presidente), A. Di Gregorio (Arco di Trento, TN), F. Iodice (NA)

Collegio dei Revisori dei Conti:

C. Manni (VB, Presidente), P. Alimonti (Roma), P. Isidori (Fano, PU), P. Zamparelli (Sorrento, NA)

Sede Legale:

Viale Marazza, 30 - 28021 Borgomanero (Novara)

Segreteria e Sede Operativa:

Via Monsignor Caviglioli, 10 - 28021 Borgomanero (NO)
Tel. 0322 846549 - Fax 0322 869737
segreteria@aimarnet.it

Ufficio Stampa:

Bruno Volterra

Via San Calocero, 12 - 20123 Milano
Tel. 02 8358694 - Fax 02 8375741
volterra@mi.flashnet.it

Sito Internet:

www.aimarnet.it

Editor del Sito: Stefano Nardini

AIMEF

Associazione Italiana Medici di Famiglia

Consiglio Direttivo

Presidente: T. Orlando

Vice Presidente: C. Marzo

Segretario: R. Donnalioia

Tesoriere: G. Filocamo

Consiglieri: M. Bisconcini, P. D'Aprile, G. Di Dio, N. Dilillo, P. Giarretta, W. Ingarozza, G. Tritto

Sede legale: P.zza Duca d'Aosta, 12 - 20124 Milano

Tel. 02 67490005 - Fax 02 67385689

mail@aimef.org - www.aimef.org

A.I.M.I.P. Onlus

Associazione Italiana Malattie Interstiziali o rare del polmone

Consiglio Direttivo

Presidente: F. Di Meo

Vice Presidente: E. Paone

Segretario: A. Laganga

Sede legale: Via Etruria, 14 - 00183 Roma

Cell. 338 7822986 - Tel. 06 62205681

info@aimip.org - www.aimip.org

AIMS

Associazione Italiana di Medicina del Sonno

Presidente Onorario: E. Lugaresi

Past President: L. Ferini-Strambi

Consiglio Direttivo

Presidente: F. Ferrillo

Centro di Medicina del Sonno, U.O. Fisiopatologia

del Sonno, Dipartimento di Scienze Motorie

Università di Genova, Ospedale S. Martino

Piazza R. Benzi, 10 - 12126 Genova

Tel. 010 3537460 - Fax 010 3537699

franco.ferrillo@unige.it

Vice Presidente: G.L. Gigli

Centro di Medicina del Sonno, Dipartimento di

Neuroscienze, A.O. Santa Maria della Misericordia

33100 Udine - Tel. 0432 552720 - Fax 0432 552719

Segretario: L. Parrino

Centro di Medicina del Sonno, Clinica Neurologia

Università di Parma - Ospedale

Via Gramsci, 1 - 43100 Parma

Tel. 0521 702693 - Fax 0521 704107

liborio.parrino@unipr.it

Tesoriere: A. Braghiroli

Centro di Medicina del Sonno a indirizzo Cardio-

respiratorio, Fondazione "Salvatore Maugeri"

IRCCS Divisione di Pneumologia

Centro Medico di Riabilitazione

28010 Veruno

Tel. 0322 884711 - Fax 0322 830294

abraghiroli@fsm.it

Consiglieri: R. Ferri, M. Savarese,
C. Vicini, M. Zucconi
Segreteria: Avenue Media
Via Riva Reno, 61 - 40122 Bologna
Tel. 051 6564311 - Fax 051 6564350

A.I.P.A.S. Onlus **Associazione Italiana Pazienti con Apnee del Sonno**

Presidente: E. Brunello
Vice Presidente: M. Chiavegato
Consigliere: F. Sbaragli, M. Fiori-Mattiolo
Referenti regionali: R. Bigi (AN),
M. Fiori-Mattiolo (RM), F. Sbaragli (FI)
Sede centrale:
20157 Milano, Via Vittani 5
Tel./Fax 023551727 - Cell. 3343361267
info@sleepapnea-online.it
aipasonlus@fastwebnet.it
www.sleepapnea-online.it
Come diventare soci
Richiedere il modulo d'iscrizione, telefonando
alla Sede dell'A.I.P.A.S., restituirlo in busta chiusa,
compilato e accompagnato dalla fotocopia
del bonifico su CC intestato a:
A.I.P.A.S. onlus
Banca Intesa-San Paolo, IBAN IT
73 030 6909 5466 2501 3059 655.
La Segreteria provvederà a spedire al più presto
la tessera d'iscrizione

AIPI Onlus **Associazione Ipertensione Polmonare Italiana**

Presidente: P. Ferrari
Sede amministrativa:
c/o Pisana Ferrari
Via Vigoni, 13 - 20122 Milano - cell. 348 4023432
pisana.ferrari@alice.it - www.aiipiitalia.org
Marzia Predieri
Via A. Costa, 141 - 40134 Bologna - cell. 347 7617728
marzia.predieri@yahoo.it - www.aiipiitalia.org
Eventuali contributi possono essere versati tramite:
c/c bancario presso: Cassa di Risparmio in
Bologna, ag. di Via Zucchi 2A
IBAN: IT98 A063 8502 4141 0000 0003 637
BIC: IBSPIT2B intestato ad A.I.P.I.
c/c postale n. 25948522 intestato ad A.I.P.I.
per il 5‰ CF 91210830377

AIPO **Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri**

Consiglio Direttivo
Comitato Esecutivo
Presidente: F. Falcone
Past President: A. Corrado
Presidente eletto: A. Rossi

Segretario generale - tesoriere: F. Pasqua
Componenti: F. de Michele, S. Gasparini
Direttore Responsabile "Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio": A. Rossi
Direttore Emerito "Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio": M. De Palma
Direttore Generale: C. Zerbino

Consiglieri Nazionali

Presidente Sez. Reg. Piemonte-Valle d'Aosta:
S. Baldi
Presidente Sez. Reg. Campania-Basilicata:
B. del Prato
Presidente Sez. Reg. Puglia: P. Barone
Presidente Sez. Reg. Umbria: R. Tazza
Presidente Sez. Reg. Abruzzo e Molise: L. di Re
Presidente Sez. Reg. Sardegna: in attesa di elezione
Presidente Sez. Reg. Lombardia: A. Vaghi
Presidente Sez. Reg. Friuli Venezia Giulia:
P. Melchiorre
Presidente Sez. Reg. Liguria: C. Mereu
Presidente Sez. Reg. Lazio: V. Cilenti
Presidente Sez. Reg. Veneto: G. Idotta
Presidente Sez. Reg. Toscana: S. Nutini
Presidente Sez. Reg. Calabria: A. Scaramozzino
Presidente Sez. Reg. Sicilia: S. Sanci
Presidente Sez. Reg. Trentino Alto Adige:
G. Donazzan
Presidente Sez. Reg. Emilia Romagna: M. Giovannini
Presidente Sez. Reg. Marche: S. Subiaco
Responsabile Area Educazionale e Preventiva:
C. Cinti
Responsabile Area Interventistica: M. Patelli
Responsabile Area Critica e Riabilitativa:
M. Confalonieri
Responsabile Area Fisiopatologica: G. Insalaco
Responsabile Area Clinica: C. Sturani
Socio Affiliato: L. Iannacito
Revisori dei Conti: A. Tolisano, R. Le Donne,
A. Vianello
Revisore esterne: F. Postacchini
Collegio dei Garanti: A. Cinquegrana, G.A. Foddai,
F. Salvati
Sede Legale e Uffici:
Via A. da Recanate, 2 - 20124 Milano
Tel. 02 36590350 - Fax 02 36590360
aiposegreteria@aiporicerche.it
www.aiponet.it

AISAI **Associazione Italiana Specialisti Allergologi Immunologici - Clinici Onlus**

Presidente: V. Di Rienzo
Vice-presidente: A. Ferrara, M. Minelli
Segreteria: C. Ciampi

Consiglieri: G. Iadarola, A. Berra, F. Orlando, R. Sambugaro, M.P. Forciniti, D. De Brasi, E. Nucera, C. Palombo, V. Sabato
Sede: P.zza Paolo VI, 1 - 04100 Latina
Tel. 0773695117
mcciampi@libero.it

AIST

Associazione Italiana per lo Studio della Tosse

Presidente: A. Zanasi (BO)
Vice-Presidente: A. Potena (FE)
Presidente Onorario: J. Widdicombe, London, UK
Segretario: F. Baldi (BO)
Segreteria Scientifica: G. Fontana (FI)
Consiglieri: G. Bruni, U. Caliceti, L. Carrozzi, F. Dal Masso, P. Geppetti, A.H. Morice, T. Pantaleo, C. Sturani, F. Tursi, P. Visaggi
Sede: Via Mazzini, 12 - 40138 Bologna
Tel. 051 307307 - Fax 051 302933
info@assotosse.com - www.assotosse.com

Alfa1-AT

Associazione Nazionale Alfa1-Antitripsina

Presidente: N. Gatta
Vice-presidente: R. Bontacchio
Segretario: A. Capretti
Tesoriere: E. Bonera
Consiglieri: E. Bertella, M.V. Bertussi, L. Corda, Angela Mordenti, Anna Mordenti, G. Mordenti, C. Paterlini, V. Pinelli
Comitato Scientifico
Presidente: B. Balbi
Sede: Via Galilei, 24 - Sarezzo (BS)
Tel. 335 7867955 - Fax 030 8907455
nucciagatta@libero.it
info@alfa1at.org - www.alfa1at.org

ALIR

Associazione per la Lotta contro l'Insufficienza Respiratoria

Segretario Generale: Alda Bernardi Pesce
Via Pozzetto, 49/1 - 35017 Piombino Dese (PD)
Vicesegretario Vicario: Giuseppe Ferrandes
Via Luino, 1 - 61100 Pesaro
Consigliere: Giuseppe Nello Bassi
Via Marconi, 11 - 45024 Fiesse Umbertiano (RO)
Vicesegretario Addetto ai problemi sanitari:
Carlo Sturani
Divisione di Pneumologia, Ospedale "C. Poma"
Via Lago Paolino, 1 - 46100 Mantova
Vicesegretario addetto ai Problemi Sociali e Pubbliche Relazioni: Valeriano Squasi
Centro di Fisiopatologia Respiratoria,

Ospedale Civile
Via Dei Lotti - 36061 Bassano Del Grappa (VI)
Consiglieri:
Anna Gasparotto
c/o Biblioteca U.O.A. di Pneumologia
Ospedale Civile
Via Riva Dell'ospedale - 35013 Cittadella (PD)
Renzo Grison
Direttore Servizio Pneumologico Territoriale
Via Contrada S. Lucia - Vivenza
Beniamino Praticò
Direttore Dipartimento di Emergenza - Cesena
Elio Casadei
Via Decio Raggi, 24 - 47020 Longiano (FC)
Maria Sebastiana Lizzio (Sicheri)
Via R. Da S. Severino, 39/2 - 38100 Trento
Tel. 0461 981065
Vice Segretario Tesoriere: Viviana Ballan
Via De' Rossignoli, 48 - 35012 Camposampiero (PD)
Sede: Via S. Marco, 127 - 35129 Padova
Tel. 049 8936716
segreteria@alir.it - www.alir.it
Segreteria:
Dott.ssa Erika Molena
Via San Marco, 127 - 35129 Padova
segreteria@alir.it
www.alir.it
Elenco dei comitati regionali:
Abruzzo: V. Colorizio
c/o Centro Prevenzione Malattie Respiratorie
"S. Maria di Collemaggio"
Viale Nizza, 15 - 67100 L'Aquila
Tel. 0862 778930 - 778933
Alto Adige: A. Faggionato
c/o Home Center
Via Galilei, 4 - 39100 Bolzano
Tel. 0471 933227
Lombardia: C. Sturani
c/o Divisione Pneumologica
Ospedale Carlo Poma
Via Lago Paolino, 1 - 46100 Mantova
Marche: G. Ferrandes
Piazzale Lazzarini, 3 - 61100 Pesaro
Tel. 0721 31085
Puglia: R. Lorenzo
c/o Divisione 3 di Pneumologia
Ospedale A. Galateo
Via Abruzzi, 2 - 73016 S. Cesario (LE)
Sardegna: M. Coghe
c/o Div. Pneumologia
Ospedale "I.N.R.C.A."
Via delle Cicale, 11 - 09134 Cagliari
Tel. 070 522660
Sicilia: G. Di Maria
Istituto Malattie Apparato Respiratorio
Via Passo Gravina, 187 - 95125 Catania
Tel. 095 254532

Umbria: P. Passerini
c/o Centro Gracco
Via della Pallotta, 2
06129 Ponte S. Giovanni - Perugia
passerottone@gmail.com
Veneto: R. Grison
Div. di Pneumologia Osp. Civile "S. Bortolo"
Contrà Mure S. Lucia, 34 - 36100 Vicenza
Tel. 0424 227397
Trentino: R. Sichieri
Casella postale 255 - 38100 Trento
Tel. 0461 981065

A.L.O.R
Associazione Lodigiana di Ossigenoterapia Riabilitativa

Presidente: F. Tursi
Vice Presidente: L. Negri
Consiglieri: M. Scozzafava, M. Tomasello, V. Marchesi, D. Bescapè, M. Grossi, E. Macchi
Revisore dei Conti: F. Dedè
Segretaria: S. Bruno
Sede: Ospedale Maggiore di Lodi
Piazza Ospitale, 10 - 26900 Lodi
Tel./Fax 0371 5872421
alor.lodi@ao.lodi.it

AMIP Onlus
Associazione Malati di Ipertensione Polmonare

Presidente: L. Bonelli
Vice Presidente: F. Fedele
Sede: Via Bagnoregio, 51 - 00189 Roma
Tel. 06 33250970/338 2806430
mproia@tiscalinet.it
www.assoamip.net
Conto corrente bancario intestato a:
Ass. Malati di Ipertensione Polmonare.
Numero 27181/69 - Banca Intesa - Ag. 2759
ABI 03069 - CAB 05055 - CIN A
codice fiscale: 97188810580

AMOR
Associazione Malati in Ossigeno-ventiloterapia e Riabilitazione

Presidente: D. Chiumello
Vice Presidente: C. Caminaghi
Tesoriere: E. Vezza
Consiglieri: P. Berardinelli, A. Pessina, L. Gavazzi, A. Marchesi, F. Degli Antoni, M. Ricco
Revisore dei conti: M. Giambra
Delegazione di Gaiato: A. De Biase
Presidente onorario: I. Brambilla
Segretaria: A. Pollastri
Sede: Ospedale Maggiore Niguarda Ca' Granda

P.zza Ospedale Maggiore, 3 - 20162 Milano
Tel./Fax 02 66104061
amor.associazione@libero.it - www.associamor.org
Delegazione di Gaiato: Villa Pineta
Via Gaiato, 127 - 41020 Gaiato
Tel. 0536 42039 - Fax 0536 42190

A.M.P.
Associazione Mediterranea Pneumologi

Presidente: P. Pipitone (PA)
Past president: S. Privitera (Giarre-CT)
Presidente collegio garanti: F. Relo (ME)
Vice presidente Resp. Scientifico: S. Bellofiore (CT)
Vice presidente Resp. Attività editoriali:
R. Contiguglia (ME)
Segretario generale, tesoriere: M. Schisano (SR)
Coordinatore generale: G. Insalaco (PA)
Responsabile organizzativo: A. Pennini (CT)
Consiglio Direttivo: A. Avellino (ME), S. Bellofiore (CT), G. Cabibbo (RG), R. Contiguglia (ME), G. Insalaco (PA), M. La Porta (EN), S. Marchese (PA), S. Mirabella (CT), A. Pennisi (CT), P. Pipitone (PA), S. Privitera (CT), F. Relo (ME), T. Scaglione (EN), M. Schisano (SR), G. Simon (PA)
Sede Legale: Via G. Simili, 14 - 95129 Catania
Tel. 095 7463445 - Fax 095 7462609
info@ampneumologi.it - www.ampneumologi.it

ARIR
Associazione Riabilitatori dell'Insufficienza Respiratoria

Presidente: M. Lazzeri
Vice presidente: G. Oliva
Segretario: A. Brivio
Tesoriere: A. Colombo
Consiglieri: G. Piaggi, E. Privitera, E. Repossini, A. Sanniti, M. Sommariva, S. Zuffo
Consiglieri Onorari: R. Adone, M. Bassi, A. Bellone, I. Brambilla
Sede: A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda
c/o Unità Spinale
Piazza Ospedale Maggiore, 3 - 20162 Milano
Segreteria: c/o Anna Brivio
Via Abetone, 14 - Milano
Cell. 347 8044525 - Fax 02 700557594
segreteria@arirassociazione.org

A.R.S.P.I. Onlus
Associazione di Riferimento e Sostegno per le Pneumopatie Infantili

Presidente: U. Masini
Past president: G. Rosmino
Vice presidente: G. Marmo
Segretario e consulente medico: D. Castello

Tesoriere: M.C. Volante Gaggero
Consiglieri: R. Giardullo, M. Migotto
Socio onorario: E. Bignamini
Sede: c/o Divisione di Pneumologia
Osp. Inf. R. Margherita
P. Polonia, 94 - 10126 Torino
Tel. 011 841107
domenicocastello@libero.it

AsIMOV

Associazione Medici ed Odontoiatri Velisti

Direzione Scientifica: R. De Tullio
Via Q. Sella 78 - 70122 Bari
Cell. 347 3314461 - Tel./Fax 080 5275484
asimov@asimov.it - www.asimov.it
Per informazioni: Direzione Organizzativa
E. Belli - Via Valesio 1 - 00179 Roma
Tel. 335 6651680 - Fax 0678 349 130

Associazione Italiana Pazienti BPCO Onlus

Consiglio Direttivo
Presidente: F. Tempesta
Vicepresidente: F. Franchi
Segretario: A. Lombardi
Tesoriere: V. Cidone
Consiglieri: F. Attolico, A. Nigrelli, P. Pasini
Sede operativa:
Via Cassia, 605 - 00189 Roma
Tel. 06 33253020 - Fax 06 33259798
franchima@tin.it
Numero Verde 800 961922
lun.-ven. ore 10.00-13.00
Sede legale: U.O.C. Pneumologia,
A.C.O. San Filippo Neri, Roma
Segreteria: c/o Effetti Srl
Via Gallarate, 106 - 20151 Milano
Tel. 02 3343281 - Fax 02 33002105
www.pazientibpcO.it

Associazione SANTORIO per la Pneumologia

Presidente Onorario: C. Serra (GO)
Presidente: R. Ukmar (TS)
Vice Presidente: F. Crismancich (TS)
Segretario: V. Masci (TS)
Consiglieri: A. Muzzi (TS), R. Stokely (TS),
M. Tommasi (TS), S. Borut (TS)
Sede legale: c/o V. Masci
Via A. Oriani, 4 - 34129 Trieste
Tel. 040 369543 - masci.vincenzo@virgilio.it

Assogastecnici - Gruppo Gas Medicinali (Federchimica)

Associazione Nazionale Aziende produttrici gas tecnici, speciali e medicinali.

Sede: Via Giovanni da Procida, 11 - 20149 Milano
Tel. 02 34565234 - Fax 02 34565311
ggm@federchimica.it
www.assogastecnici.federchimica.it/ggm

FEDERASMA Onlus

Federazione Italiana delle Associazioni di sostegno ai Malati Asmatici e Allergici

Comitato Direttivo

Presidente: S. Frateiacchi (RM)
sandrafra@tiscalinet.it

Vice-Presidente: S. Gobbo (PD)

Tesoriere: L. Scaranello (RO)

Segretario: G. Salerno (GE)

Consiglieri: C. Bruscoli, V. Busata

Delegato ai rapporti con il Comitato

Medico-Scientifico: G. Perugini (TR)

Presidente Onorario: M. Franchi

Sede legale:

Via Ser Lapo Mazzei, 33 - 59100 Prato
Tel. 0574 607953 - Fax 0574 444000
segreteria@federasma.org - www.federasma.org
Segretariato Amministrativo:
Via Ser Lapo Mazzei, 33 - 59100 Prato
Tel. e Fax 0574 607953
segreteria@federasma.org - www.federasma.org
Associazioni aderenti a FEDERASMA

A.AG.AS.A. - Associazione Agrigentina Asma,
Favara (AG)

A.I.S.A. - Associazione Italiana Studi Asmatici -
ONLUS, Bari

ALA - Associazione Ligure Allergici Genova

ALAMA - Associazione Laziale Asma e Malattie
Allergiche, Roma

A.M.A./Reg. Umbria - Associazione Malati Allergici
della Regione Umbria - ONLUS, Perugia

A.P.A.R. - Associazione Piacentina per l'Assistenza
Respiratoria, Piacenza

A.R.G.A.B. - Associazione Regionale Genitori
Bambini Asmatici, Padova

A.R.I.-A.A.A.-3 - Associazione per la Ricerca
nell'Infanzia in materia di Asma, Allergia,
Ambiente, Palermo

A.S.M.A. - Associazione di Sostegno ai Malati di
Asma, Tradate (VA)

A.S.P.A. - Associazione di Sostegno per i Pazienti
Allergici - ONLUS, Sorrento (NA)

As.P.As. - Associazione Pro Asmatici, Rovigo
Associazione ASMA Sardegna - ONLUS, Cagliari

A.T.A. Lapo Tesi - Associazione Toscana Asmatici
e Allergici - ONLUS, Prato

Famiglia Bambini Asmatici, Misurina (BL)

Io e l'Asma - ONLUS, Pachino (SR)

Food Allergy Italia, Padova

L.I.A.M.A.R. - Lega Italiana per la lotta contro
l'Asma bronchiale e le Malattie Allergiche
Respiratorie, Milano

FIMMG
Federazione Italiana Medici di Medicina Generale

Segretario Gen. Naz.: G. Milillo

Presidente: M. Stella

Vice Segretario Gen. Naz. Vicario: C. Scavone

Vice Segretario Gen. Naz.: M. Ucci

Segretario Organizzativo: A. Castaldo

Vice Segretario Gen. Naz.: S. La Bruzzo

Segretario Amministrativo: G. Greco

Sede FIMMG:

Grattacielo Italia - Piazza Marconi, 25 - 00144 Roma

Tel. 06 54896625 - Fax 06 54896645

www.fimmg.org - fimmg@fimmg.org

F.I.M.P.S.T.
Federazione Italiana contro le Malattie Polmonari Sociali e la Tubercolosi

Presidente: F. Falcone

Vice Presidente: S. Centanni

Past-President: A. Mangiacavallo

Consiglieri: A. Corrado, F. Pasqua, A. Rossi,

G. Di Maria, V. Brusasco, G. Girbino

Sede legale: Via Giovanni da Procida, 7d

00162 Roma

Sede operativa: AIM Group

Via Ripamonti, 129 - Milano

Tel. 02 56601373 - Fax 02 56609049

m.beretta@aimgroup.it

FISAR
Fondazione Italiana Salute Ambiente e Respiro ONLUS Impresa Sociale

Amministratore Unico: C. F. Donner

Direttore Scientifico: F. De Benedetto

Sede Operativa: Via Monsignor Caviglioli, 10

28021 Borgomanero (NO)

Tel. +39 0322 84 65 49 - Fax +39 0322 86 97 37

Sede legale: Via Vernia, 20 - 66100 Chieti (CH)

www.fisaronlus.org

FONICAP
Forza Operativa Nazionale Interdisciplinare contro il Cancro del Polmone

Presidenti Onorari: C. Ricci (RM), F. Salvati (RM)

Presidente: M. Mezzetti (MI)

Past President: L. Portalone (RM)

Vicepresidente: S. Barbera (CS)

Segretario-Tesoriere: G. Cardillo (RM)

Consiglieri: O. Alabiso (NO), L. Frigeri (PG),

G. Genovese (PA), M. Loizzi (BA), P. Macrì (CZ),

U. Morandi (MO), A. Mussi (PI), G. Silvano (TA),

G. Sunseri (PA)

Presidenza: UOC Chirurgia Toracica

Ospedale San Paolo

20123 Milano

Tel. 02 48007611 - Fax 02 4390910

maurizio.mezzetti@unimi.it

Segreteria: UOC Chirurgia Toracica

Ospedale C. Forlanini

Via Portuense, 332 - 00143 Roma

Tel. 06 58702681 - Fax 06 6638734

gcardillo@scamilloforlanini.rm.it

www.fonicap.it

INOC
Italian Nitric Oxide Club

Presidenti: G. Canonica e F. Zacchello

Vice-Presidenti: E. Baraldi e M. Vignola

Membri onorari: S. Kharitonov, IC de Jongste,

PJ Sterk

Segreteria Scientifica: M. Bernareggi

(micaela.bern@qubisoft.it)

G. Cremona (cremona.george@hsr.it)

Sede: Istituto Scientifico San Raffaele,

Via Olgettina 60 - Milano

Tel. 02 26437348 - Fax 02 26437147

www.inoc.it

LAM Italia Onlus
Associazione Italiana Linfangioleiomiomatosi

LAM Italia si prefigge di promuovere con urgenza la ricerca di un trattamento efficace e di una cura della linfangioleiomiomatosi (LAM, patologia rara che insorge esclusivamente nel sesso femminile caratterizzata da una progressiva distruzione dei tessuti sani del polmone a causa della formazione di cisti e di un'anomala proliferazione di cellule muscolari lisce che generalmente non si trovano nei polmoni).

Presidente: I. Bassi

Sede:

Via Udine 33/4 - 33050 Pavia di Udine (UD)

Tel. 335 5380863

info@lam-italia.org - www.lam-italia.org

Lega Italiana delle Associazioni per la Lotta contro la Fibrosi Cistica

Presidente: Franco Berti

Tel. 055 2652401 - franco.berti@azimut.it

Vicepresidente Vicario:

Silvana Colombi

Tel. 0774 381216 - info@fibrosicisticalazio.it

Tesoriere:

Gianna Puppo Fornaro

Tel. 347 2353870 - giannapuppo@virgilio.it

Segretario:

Claudio Natalizi

Tel. 329 6312466 - claudio.natalizi@alice.it

Sede legale: Viale Regina Margherita, 306
00198 Roma
Tel./Fax 06 44254836 - 06 44209167
segreteria@fibrosicistica.it - info@fibrosicistica.it
www.fibrosicistica.it

METIS **Società Scientifica dei Medici di Medicina Generale**

Presidente: M. Medati

Vice Presidente: L. Sparano

Sede METIS: Grattacielo Italia
Piazza Marconi, 25 - 00144 Roma
Tel. 06 54896627 - Fax 06 54896647
metis@fimmg.org

RIMAR **Associazione Riabilitazione Malattie Respiratorie**

Presidente: G.G. Riario Sforza

Consiglieri: F. Olivieri di San Salvatore,
E. Iseppi, C. Incorvaia

Sede:

Struttura semplice di Pneumologia Riabilitativa
Istituti Clinici di Perfezionamento
Via Bignami, 1 - 20126 Milano
Tel. 02 57993289-02 57993417 - Fax 02 57993315
griariosforza@icp.mi.it

SIAIC **Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Clinica**

Presidente: A. Passaleva

Past President: G. Tonietti

Segretario-Tesoriere: A. Cirillo

Consiglio Direttivo: A. Arsieni, G. Bruno,
G. Di Lorenzo, L. Fontana, F. Indiveri, M. Ispano,
D. Macchia, G. Moscato, R. Paganelli,
G. Passalacqua, S. Pucci, G. Rolla, M. Triggiani

Collegio Probiviri: E. Errigo, A. Tursi, A. Vacca

Collegio dei Revisori dei Conti: C. Astarita,
P.P. Dall'Aglio, C. Masala

Collegio per i problemi legislativi:

N. Crimi, R. D'Amelio, A. de Paulis

Segreteria: A.O. Allergologia e Immunologia Clinica
Via Tescione - 81100 Caserta
Tel. 0823 232436 - Fax 0823 232425
siaic@siaic.com - www.siaic.com

SIAIP **Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica**

Presidente: A. Ugazio

Vice Presidente: G. Cavagni

Consiglio Direttivo: M. Calvani, A. Muraro,
F. Paravati, G. Pingitore, P. Tovo

Segretario Generale: A. Soresina

Tesoriere: F. Paravati

Revisori dei conti: P. Meglio, G.L. Marseglia

Coordinatore Rivista RIAIP: S. Miceli Sopo

Coordinatore sito web: S. Tripodi

Segreteria: ugazio@opbg.net - www.siaip.it

Responsabile del Sito web

Gianluigi Marseglia

gl.marseglia@smatteo.pv.it

SIFC **Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica**

Presidente: C. Colombo

Vice Presidente: G. Magazzù

Segretario del Consiglio Direttivo: V. Lucidi

Consiglio Direttivo: S. Ballarin, V. Casavola,
A. Cosimi, T. Repetto, S. Zuffo

Commissioni permanenti:

- Commissione per i trapianti
- Commissione per gli adulti
- Commissione permanente per la ricerca e lo sviluppo
- Commissione permanente per la formazione e l'aggiornamento
- Commissione permanente per le relazioni esterne
- Commissione per gli standard of care
- Commissione permanente per l'attività editoriale ed il sitoweb
- Commissione terapia antibiotica domiciliare

Gruppi professionali: Fisioterapisti, Dietisti, Infermieri, Microbiologi, Psicologi, Assistenti sociali, Genetisti, Medici

Sede: c/o eacsrl - Via Sannio, 4 - 20137 Milano
Tel. 0259902320 - Fax 0259900758 - eacsrl@tin.it

Segreteria: c/o Segreteria SIFC,

Via Sannio 4 - 20137 Milano

Tel. 0259902320 - Fax 0259900758

segreteria@sifc@eac.it

SIMeM **Società Italiana di Medicina di Montagna**

Presidente: O. Pecchio - oriana.pecchio@tin.it

Vice Presidente: G.C. Agazzi - gege@orobianet.it

Segretario: Guido Giardini - giardini.guido@uslaosta.com

Consiglio Direttivo: C.G. Agazzi, A. Cogo,
G. Giardini, G. Occhi, A. Ponchia, M.L. Tenderini

Revisori dei Conti: C. Angelini, F. Campigotto,
G. Fiorenzano

Presidente Onorario: P. Cerretelli

Per informazioni ed iscrizioni:

Key Congress - Via dei Tadi 21 - 35139 Padova

Tel. 049 8729511 - Fax 049 8729512

info@keycongress.com - www.keycongress.com

SIMeR **Società Italiana di Medicina Respiratoria**

Presidente: S. Centanni (MI)
Presidente eletto: G.U. Di Maria (CT)
Past President: L. Brusasco (RM)
Presidenti Onorari: L. Allegra (MI),
G.W. Canonica (GE), C. Grassi (MI), E. Pozzi (PV)
Vice Presidenti: G.U. Di Maria (CT), G. Viegi (PI)
Segretario Generale: L. Richeldi (MO)
Tesoriere: C. Mereu (Pietra Ligure, GE)
Consiglieri: L. Carratù (NA), N. Crimi (CT),
E.E. Guffanti (Casatenovo, LC), R. Pellegrino (CN),
G. Viegi (PI)
Presidenti dei Gruppi di Studio
Allergologia ed Immunologia: G. Liccardi (NA)
Biologia Cellulare e Malattie Rare: P. Rottoli (SI)
Pneumologia Interventistica e Chirurgia Toracica:
P. Foccoli (BS)
Clinica: A. Palla (PI)
Epidemiologia: L. Carrozzi (PI)
Fisiopatologia Respiratoria: S. Valente (RM)
Infezioni e Tubercolosi: M.L. Bocchino (NA)
Medicina Respiratoria del Sonno: O. Resta (BA)
Miglioramento della Qualità in Pneumologia:
R. Dal Negro (VR)
Patologia Respiratoria in età avanzata:
N. Scichilone (PA)
Oncologia: M. Caputi (NA)
Pneumologia Territoriale: F. Blasi (MI)
Componenti Aggiunti per incarichi speciali
F. Braido (GE), G.W. Canonica (GE), M. Cazzola (NA),
G. Girbino (ME), A. Sanduzzi Zamparelli (NA)
Collegio dei Probiviri: C. Saltini (RM);
S.A. Marsico (NA); R. Corsico (PV)
Revisori dei Conti: C. Romagnoli (PV),
M.P. Foschino (FG)
Segreteria Organizzativa SIMeR:
Via A. Righi - 50019 Sesto Fiorentino (FI)
Tel. 055 3361.1
Segreteria Amministrativa SIMeR:
Via A. Antonelli, 3 - 20139 Milano

SIMG **Società Italiana di Medicina Generale**

Presidente: C. Cricelli
Vicepresidente: O. Brignoli
Segretario Nazionale: R. Micheli
Tesoriere: G. Piccinocchi
Segretario organizzazione nazionale: L. Galvano
Segretario scientifico: A. Filippi
Segretario alla Presidenza: A. Rossi
Sede nazionale: Via Del Pignoncino, 9 - 50142 Firenze
Tel. 055 700027 - Fax 055 7130315
simg@dada.it - www.simg.it

SIMREG **Società Italiana di Medicina Respiratoria in Età Geriatrica**

Consiglio Direttivo
Presidente: V. Bellia (PA)
Segretario: R. Antonelli Incalzi (RM)
Tesoriere: V. Grassi (BS)
Consiglieri: C. Giuntini (PI), G. Masotti (FI)
R. Pistelli (RM), F. Rengo (NA),
P. Zanon (Busto Arsizio-VA)
Sede: Dipartimento di Medicina, Pneumologia,
Fisiologia e Nutrizione Umana, Università degli
Studi di Palermo, A.O. "V. Cervello"
Via Trabucco, 180 - 90146 Palermo
Tel. 091 6802652 - Fax 091 6891857
simrego3@virgilio.it

SIMRI **Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili**

Presidente: G.A. Rossi (GE)
giovannirossi@ospedale-gaslini.ge.it
Segretario: V. Sorci (GE)
valentinisorci@ospedale.gaslini.ge.it
Past-President: F.M. de Benedictis (AN)
Consiglio Direttivo: F. Bernardi (BO), R. Cutrera (RM),
D. Peroni (VR), F. Rusconi (FI), F. Santamaria (NA),
S. Tripodi (RM)
Tesoriere: A. Capristo (NA)
Revisori dei Conti: M. Canciani (UD), F. Marcucci (PG),
F. Pisetta (PD)
Direttore Scientifico: "Pneumologia Pediatrica"
E. Baraldi (PD)
Responsabile Scientifico Sito web: S. Tripodi (RM)
salvatore.tripodi@fastwebnet.it
www.simri.it

S.I.P. SPORT **Società Italiana di Pneumologia dello Sport**

Presidente: A. Cogo
Presidente Onorario: A. Todaro
Vice-Presidente: Alb. Rossi
Segretario: G. Fiorenzano
Tesoriere: A. Turchetta
Consiglieri: M. Faina, G. Pinchi, A. Satta,
M. Schiavon, C. Schiraldi
Cooptati: L. Flacco, G. Aliprandi
Sede Presidenza: c/o Prof.ssa A. Cogo
Centro Studi Biomedici applicati allo Sport
Università di Ferrara
Via Gramiccia, 35 - 44100 Ferrara
Tel. 0532 210420 - Fax 0532 210297
annalisa.cogo@unife.it
Sede Segreteria: c/o Dott. G. Fiorenzano
Via M. Della Corte 5 - 84013 Cava de' Tirreni (SA)
Tel. 089 344334 - Fax 089 462252
gxfiore@tiscali.it

Le domande di iscrizione vanno indirizzate alla Segreteria. www.sipsport.org. La quota di iscrizione è di € 26,00, da versare presso il c/c bancario intestato a Società Italiana di Pneumologia dello Sport - Unicredit Banca di Roma spa, Codice IBAN IT 72 1 03002 03361 000400210405

SITAB

Società Italiana di Tabaccologia

Presidente: B. Tinghino (Monza)

Vice-Presidente: M. Del Donno (BV)

Tesoriere: V. Zagà (BO)

Segretario: N. Pulerà (LI)

Consiglieri: M. Baraldo (UD), F. Beatrice (TO),

C. Chiamulera (VR), D. Enea (RM),

G. Mangiaracina (RM)

Sede Legale: c/o GEA Progetto Salute - onlus

Via Giorgio Scalia, 39 - 00136 Roma

Tel. 039 2384744/11 - TiscaliFax 178 2215662

presidenza@tabaccologia.it

Segreteria Generale:

N. Pulerà - Centro Antifumo Livorno

Tel. 0586 223453 - Fax 0586 223006

segreteria@tabaccologia.it

Tesoreria: V. Zagà

Presidio di Pneumotisiologia-AUSL di Bologna

Tel. 051 706290 - sitab.bologna@tiscali.it

Redazione Rivista "Tabaccologia":

Direttore Responsabile: G. Mangiaracina (RM)

Caporedattore: V. Zagà (BO)

redazione@tabaccologia.it

Sito Internet della Società Scientifica:

www.tabaccologia.org

e-Newsletter: "Studi e Ricerche SITAB",

"Tabagismo & PFC" (GEA-News)

Editor: G. Mangiaracina (RM),

geanews@tabagismo.it

SOCIETÀ ITALIANA PER GLI AEROSOL IN MEDICINA

Presidente: L. Allegra

Segretario Generale: C. Terzano

Sede: c/o iDea Congress

Via della Farnesina, 224 - 00194 Roma

Tel. 06 36381573

UIP

Unione Italiana per la Pneumologia

Presidente: F. Falcone

Presidente Vicario: S. Centanni

Comitato Esecutivo AIPO: A. Corrado,

F. De Michele, M. De Palma, F. Falcone, S. Gasparini

F. Pasqua, A. Rossi

Comitato Esecutivo SIMer: V. Brusasco,

G.W. Canonica, S. Centanni, G. Di Maria, G. Girbino,

C. Mereu, L. Richeldi

Sede legale: Via G. Da Procida 7D - Roma

Segreteria presso: AIM Group

Via G. Ripamonti 129 - 20141 Milano

Tel. 02 56601373 - Fax 02 56609049

m.beretta@aimgroup.it

Buy it from MIDIA

Vol. 30

Interventional Bronchoscopy

Editors: Bolliger, C.F. (Cape Town); Mathur, P.N.

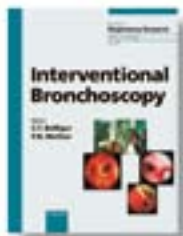
(Indianapolis, Ind.)

X + 298 p., 171 fig., 60 in color, 80 tab.,

hard cover, 2000

EUR 141,50

ISBN 3-8055-6851-7



"There is no doubt that the editors (Bolliger and Mathur) of *Interventional Bronchoscopy* did a wonderful job with this new addition to the *Progress in Respiratory Research* series published by Karger."

... a very helpful addition to any bronchologist's textbook library." *Journal of Bronchology*

Vol. 32

Clinical Exercise Testing

Editors: Weisman, I.M.; Zeballos, R.J. (El Paso, Tex.)

X + 230 p., 83 fig., 10 in color, 97 tab.,

hard cover, 2002

EUR 158,-

ISBN 3-8055-7298-0



"... In summary, *Clinical Exercise Testing* is a beautifully presented, eminently readable, and authoritative state-of-the-art text suited to be used both as a learning tool and as a reference resource." *Obstet*

Vol. 33

Paediatric Pulmonary Function Testing

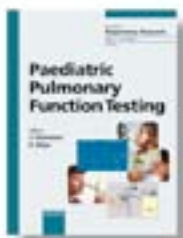
Editors: Hammer, J. (Basel); Ebner, E. (Graz)

X + 288 p., 80 fig., 27 in color, 41 tab.,

hard cover, 2005

EUR 120,-

ISBN 3-8055-7753-2



Vol. 35

Sleep Apnea Current Diagnosis and Treatment

Editors: Randerath W.J. (Solingen);

Sanner, B.M. (Wuppertal);

Somers, V.K. (Rochester, Minn.)

XII + 244 p., 74 fig., 14 in color, 19 tab.,

hard cover, 2006

EUR 134,50

ISBN-10: 3-8055-8049-5

ISBN-13: 978-3-8055-8049-6



Prices subject to change

Direttamente a casa tua.

Acquista online sul sito
www.midiaonline.it



MIDIA srl

Tel. 040 3720456

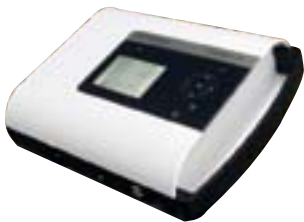
Fax 040 3721012

midia@midiaonline.it

www.midiaonline.it

KARGER

TRENDvent



TRENDvent è un ventilatore con batteria integrata della nuovissima linea di ventilazione progettata da Hoffrichter GmbH e distribuita in esclusiva su tutto il territorio nazionale da Medigas Italia S.r.l. Altissimo comfort e massima sicurezza sono i risultati di un continuo utilizzo sia in ambito clinico che domiciliare:

- Ventilazione invasiva e non invasiva per pazienti adulti e pediatrici
- Modalità pressometriche con volume garantito
- Verifica delle perdite e valvola espiratoria
- Menù user friendly
- Fino a tre settaggi di ventilazione sullo stesso paziente
- Alimentazione di rete e tramite batteria integrata
- Estremamente silenzioso

Il ventilatore pressometrico a turbina TRENDvent offre un innovativo grado di versatilità: nell'ambito della ventilazione pressometrica è idoneo per il supporto ventilatorio di tipo invasivo e non invasivo sia per pazienti adulti che pediatrici; è, inoltre, indicato anche per la terapia ventilatoria a breve e a lungo termine; sono disponibili le seguenti 6 diverse modalità ventilatorie: CPAP, S, ST, T, PSV, PCV/APCV. Grazie all'intuitiva interfaccia grafica, si possono effettuare tutte le impostazioni dei parametri ventilatori in modo semplice e veloce.

- La scelta di utilizzo con circuito per ventilazione non invasiva oppure con valvola espiratoria per ventilazione invasiva dimostra la flessibilità di applicazione in funzione delle necessità medico/cliniche del paziente.

- Sia durante l'utilizzo in ambiente ospedaliero che presso il domicilio del paziente, TRENDvent si dimostra un ventilatore affidabile, grazie all'ampio display e alla sua facile operatività, nonché alla presenza di alcune funzioni, come la possibilità di somministrazione e monitoraggio dell'ossigeno, così come la garanzia di un volume minimo su tutte le modalità di ventilazione. La visualizzazione delle curve di Pressione, Flusso, Volume in corso di Ventilazione completano il ventilatore.
- TRENDvent è dotato di batteria interna in grado di continuare la ventilazione per un periodo di circa 5 ore, in assenza di alimentazione elettrica provocata da black-out oppure durante il trasporto.
- TRENDvent è caratterizzato anche dalla presenza di allarmi che intervengono in modo istantaneo in condizioni critiche, rendendolo così il ventilatore completo e in grado di rispondere ai più alti standard di sicurezza previsti dalle norme vigenti sui dispositivi medici.
- TRENDvent risponde ad ogni esigenza: può, infatti, essere programmato in ogni dettaglio pur restando fondamentalmente semplice per l'operatore ed inaccessibile per chi non è abilitato alla modifica dei parametri; queste caratteristiche ne favoriscono l'uso anche in ambito domiciliare.
- TRENDvent è dotato di una speciale borsa per il trasporto che attraverso delle aperture permette di controllarne tutte le sue funzioni. La borsa è stata progettata per un perfetto utilizzo anche per pazienti su sedia a rotelle.

Medigas Italia S.r.l.

Via Edison, 6 - 20090 Assago (Milano)
Tel. 02 4888111 - Fax 02 48881150
www.medigas.it

Maschera NP 15



Silenziosa, la più silenziosa!
Come il nome vi dice, la sua silenziosità è di soli 15 dB ad una pressione di 10 hPa. Un rumore che può essere paragonato al fruscio delle foglie mosse dalla brezza! Questa nuova

maschera è dotata di due cuscinetti nasali disponibili in diverse misure che, oltre ad un contatto limitato, garantiscono la libertà di movimento senza comprometterne la stabilità.

La nuova maschera con cuscinetti nasali modello NP 15 di Weinmann:

- silenziosa
- libertà di movimento
- in silicone anallergico
- esclusivo nodo sferico che permette al circuito di ruotare e muoversi delicatamente senza disturbare il sonno del paziente né quello del partner
- tre diverse misure di cuscini nasali
- due opzioni affidabili per il fissaggio del circuito paziente
- connettore integrato per la misurazione della pressione
- sistema integrato per l'evacuazione della CO₂ espirata
- l'ottimo design e diversi colori delle strisce di velcro (azzurro sopra, blu scuro in basso) rendono il copricapo regolabile, intuitivo e facile da usare
- supporto frontale regolabile in altezza
- numero ridotto di parti separabili per la facilità d'uso.

NP 15 di Weinmann è ideale per i pazienti che vogliono un'alternativa alla tradizionale maschera nasale ed è stata ideata per essere indossata in modo confortevole garantendo nello stesso tempo una terapia efficace anche per tutti i quei pazienti che hanno problemi di compliance. È perfetta anche per i pazienti con pelle sensibile o che avvertono un senso di claustrofobia se indossano una maschera tradizionale.

Medigas Italia S.r.l.

Via Edison, 6 - 20090 Assago (Milano)
Tel. 02 4888111 - Fax 02 48881150
www.medigas.it

Joyce



NOVITÀ – Da ora disponibili le maschere SilkGel della famiglia JOYCE di Weinmann anche per il mercato Italiano!

La nuova generazione di maschere si distingue per l'elevato grado di comfort grazie ad un rivestimento di alta qualità, chiamato WEINMANN SilkTec, sul cuscino e sul supporto frontale della maschera che rende la superficie liscia, morbida e setosa per un comfort garantito. È disponibile in configurazione Nasale e Full Face, Vented e Non Vented, in tutte le misure S, M, L.

Notevoli le caratteristiche di Joyce SilkGel:

- comfort ancora maggiore per chi la indossa, grazie al nuovo materiale WEINMANN SilkTec: assicura una sensazione di morbida seta sul viso e riduce la possibilità di ulcere della pelle
- esclusivo nodo sferico che permette al circuito di ruotare e muoversi delicatamente senza disturbare il sonno del paziente né quello del partner
- libertà di movimento, sicura e stabile, per un sonno indisturbato ed ancor più riposante
- l'ottimo design e diversi colori delle strisce di velcro (azzurro sopra, blu scuro in basso) rendono il copricapo intuitivo e facile da usare
- possibilità di fissaggio del tubo paziente anche sopra il copricapo
- semplice da regolare, perfetta vestibilità
- disponibile sia Nasale che Full Face, in versione Vented e Non Vented
- range di pressione operativa da 4 a 40 mbar
- disponibile nelle taglie S, M e L.

Medigas Italia S.r.l.

Via Edison, 6 - 20090 Assago (Milano)
Tel. 02 4888111 - Fax 02 48881150
www.medigas.it

Il primo laboratorio 3D per la medicina respiratoria



Spirodok concentra quattro funzioni in un solo strumento: ossimetro, spirometro, diario elettronico dei sintomi e accelerometro triassiale.

Per la prima volta un ossimetro correla SpO₂ e attività fisica e nel test del cammino fornisce: Desaturation Area (area sotto la curva della SpO₂), tempo di recupero, stima della distanza percorsa e il nuovo indice O₂-Gap (debito di ossigeno calcolato) utile nella prescrizione dell'ossigenoterapia. Da qui la definizione di "ossimetro intelligente 3D". L'ossimetria nel sonno, analizzata sulla base della posizione corporea rilevata, oltre ai valori classici (media, minimo, massimo, durata SpO₂ < 90%) fornisce: Delta Index (fluttuazione della SpO₂), ODI (desaturazioni

rapide tipiche delle apnee), NOD (desaturazioni prolungate tipiche di BPCO ed altre pneumopatie).

Il misuratore di flusso opzionale per la spirometria è removibile e, mediante la turbina "usa e getta", garantisce i migliori livelli di igiene e accuratezza.

Tutti i parametri sono visualizzati direttamente sullo schermo grafico touchscreen. La batteria ricaricabile agli ioni di litio di grande capacità garantisce un'autonomia di funzionamento continua di 40 ore.

Lo strumento è configurabile per utilizzo da parte del medico specialista (modalità full option) e del pediatra o Medico di Medicina Generale (modalità semplificata).

Ultima ma non meno importante, la possibilità di utilizzo da parte del paziente in programmi di Telemedicina con trasferimento dati USB o Bluetooth anche ad un WEB server.

MIR – Medical International Research

Via del Maggiolino, 125 - 00155 Roma

Tel. 06 22754777 - Fax 06 22754785

mir@spirometry.com - www.spirometry.com



Direttamente a casa tua

Acquista online sul sito
www.midiaonline.it



€ 65,00

Disponibile
nelle migliori
librerie scientifiche

Midia srl - Tel. 040 3720456 - Fax 040 3721012
midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it



ERS

EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY

AMSTERDAM 2011

ANNUAL CONGRESS

netherlands, 24-28 september

FORGET strolls along the canals at sundown, dining 'Indonesian' on a warm terrace, the flower market's explosion of colours and hues, centuries old gingerbread houses leaning in on you, and that special emotion from seeing an original Van Gogh in his home museum ...

INSTEAD submit an abstract + enhance your reputation + share your knowledge + wise up to lifelong education + see what you can learn + find out how you measure up ~ keep up with the latest in basic and clinical science + find out more about today's trends in clinical practice and patient care + make it your goal to remain a cutting-edge professional... at the ERS Annual Congress in Amsterdam.

SUBMIT YOUR ABSTRACT, DEADLINE DATE 24 FEBRUARY 2011

WWW.ERSCONGRESS2011.ORG

2011

4-6 aprile Trieste

PneumoTrieste
Centro Italiano Congressi, Roma
Tel. 06 8412673 - Fax 06 8412687
segreteria@pneumotrieste.org

8-9 aprile Ostuni (BR)

Antonio Blasi Memorial II
Archeo organizzazione eventi e congressi
Tel. 0832 372111-372112 - Fax 0832 310808
isabella@archeocongressi.it - info@archeocongressi.it

13-14 aprile Varese

Insubria Pneumologica 2011:
Aggiornamenti in Asma Bronchiale e BPCO
iDea Congress, Roma
Tel. 06 36381573 - Fax 06 36307682
info@ideacpa.com - www.ideacpa.com

13-18 maggio Denver, Colorado (USA)

ATS 2011
American Thoracic Society
International Conference
ats2011@thoracic.org

15-18 maggio Firenze

XVI Congresso Nazionale FADOI
Planning Congressi srl
Tel. 051 300100 - Fax 051 309477
r.dapreda@planning.it

20-21 maggio Sant'Alessio Siculo (ME)

Il management delle patologie respiratorie:
dall'ambito sperimentale alle certezze cliniche
iDea Congress, Roma
Tel. 06 36381573 - Fax 06 36307682
info@ideacpa.com - www.ideacpa.com

25-28 maggio Roma

2° Congresso Nazionale IFIACI
26° Congresso Nazionale SIAIC
Center, comunicazione e congressi, Napoli
Tel. 081 19578490 - Fax 081 19578071
info@centercongressi.com - www.centercongressi.com

26 maggio Brussels (Belgium)

First European Influenza Summit
ESWI Management
Tel. +32 (0) 3 232 9342 - Fax +32 (0) 3 232 1704
info@linkinc.be - www.eswi.org

26-27 maggio Torino

Corso di formazione ed aggiornamento
sulla tubercolosi
Fondazione per le Biotecnologie
Tel. 011 6600187
martina.dipaolo@fobiotech.org - www.fobiotech.org

26-28 maggio Milano

22° SMART 2011
Start Promotion, Milano
Tel. 02 67071383 - Fax 02 67072294
info@startpromotion.it - www.startpromotion.it

27-28 maggio Siracusa

L'insufficienza respiratoria dall'ospedale al territorio
ZEROTRE Organizzazione Convegni & Eventi
Tel. 0934552538 - Fax 0934552538
staff@zerotre-adv.it - www.zerotre-adv.it

11-15 giugno Istanbul (Turkey)

Annual Congress EAACI (European Academy of Allergy
and Clinical Immunology) 2011
EAACI Headquarters
Genferstrasse 21, 8002 Zurich, Switzerland
Tel. +41 44 205 55 33 - Fax +41 44 205 55 39
info@eaaci.net - www.eaaci.net

15-28 giugno Maastricht (Olanda)

WASOGBAL 2011
Tel. 31-0-433-876-497 - Fax 31-0-433-874-718
info@wasogbal2011.nl - www.wasogbal2011.nl

16-18 giugno Catania

XV Congresso Nazionale Simri
Società Italiana delle Malattie Respiratorie Infantili
iDea Congress, Roma
Tel. 06 36381573 - Fax 06 36307682
info@ideacpa.com - www.ideacpa.com

24-25 giugno Parma

Pneumologia Parma
iDea Congress, Roma
Tel. 06 36381573 - Fax 06 36307682
info@ideacpa.com - www.ideacpa.com

16-17 settembre Ragusa Ibla

XI Disease's Management in Medicina Respiratoria
iDea Congress, Roma
Tel. 06 36381573 - Fax 06 36307682
info@ideacpa.com - www.ideacpa.com

24-28 settembre Amsterdam (Olanda)

European Respiratory Society
Annual Congress 2011
ERS Headquarters, Lausanne
Tel. +41 21 2130101 - Fax +41 21 2130100
info@ersnet.org - www.ersnet.org

5-8 ottobre Torino

65° Congresso nazionale SIAARTI 2011-01-13
Centro Congressi Internazionale, Torino
Tel. 011 2446911 - info@siaarti2011.it

8 ottobre Bologna

Linfangioleiomiomatosis. Focus su una malattia rara
iDea Congress, Roma
Tel. 06 36381573 - Fax 06 36307682
info@ideacpa.com - www.ideacpa.com

20-22 ottobre Piacenza

Convegno Interannuale AAITO
AIM Group, Firenze
Tel. 055 233881 - Fax 055 2480246
www.aimgroup.eu

22-26 ottobre Honolulu, Hawaii (USA)

CHEST 2011 Annual Congress
American College of CHEST Physicians
Tel. 800 3432227 - Fax 847 4981400
www.chestnet.org

28-29 ottobre Udine

Conference on Rare Interstitial Lung Diseases
Tel. 335 5380863
info@lam-italia.org - www.lam-italia.org

4-9 novembre Boston, Massachusetts (USA)

2011 ACAAI Annual Meeting
American College of Allergy Asthma and Immunology
Tel. 001 (0)847 427 1200 - Fax 001 (0)847 427 1294
mail@acaai.org

17-19 novembre Genova

Highlights in Allergy and Respiratory Diseases
iDea Congress, Roma
Tel. 06 36381573 - Fax 06 36307682
info@ideacpa.com - www.ideacpa.com

30 novembre-3 dicembre Bologna

XII Congresso Nazionale UIP
XLI Congresso Nazionale AIPO
Il Sistema delle Cure Respiratorie:
la rete pneumologica ed i percorsi assistenziali
AIPO Ricerche, Milano
Tel. 02 36590364 - Fax 02 36590368
uip2011@alporicerche.it - www.alporicerche.it

26 dicembre-2 gennaio 2012 Città del Messico (Messico)

Pulmonary Medicine Review - CME Cruise
Southern Medical Association
Tel. 800-423-4992 - Fax 205-945-1548
vickib@sma.org - www.sma.org

Il livido orizzonte dell'avarizia

Francesco Iodice

L'avarizia in età avanzata è insensata: cosa c'è di più assurdo che accumulare provviste per il viaggio quando siamo prossimi alla meta?
Cicerone

Nella storia della cultura sfila un'intera galleria di cultori di quel vizio capitale – l'avarizia – che giustamente San Paolo definiva “un'idolatria”, anzi “la radice di tutti i mali”, proprio perché è adorazione di altra divinità concreta e sperimentale, ammonendo che – come non si possono servire due padroni – così non si può essere al servizio di Dio e di Mammona, termine aramaico che indica la ricchezza. Chi non conosce la tragica ed emblematica fine di Mazarò, protagonista della novella rusticana di Giovanni Verga “La roba”, che attraverso una sorta di asceti taccagna aveva accumulato beni che si erano trasformati nell'unico suo avere e in punto di morte, mentre ammazzava a colpi di bastone le sue anatre e i suoi tacchini, gridava: “*Roba mia, venitenne con me!*”. Ma senza ricorrere alla letteratura è possibile ricordare quel collega, eccessivamente “giudizioso”, che comprò i rullini fotografici per il suo viaggio di nozze nella casbah di Forcella; pagò un ottimo prezzo ma in cambio... non ebbe niente: infatti, al ritorno, il laboratorio non riuscì a sviluppare una sola foto, tutto nero come il carbone, la pellicola era scaduta. Un altro collega (eh. sì, vi sono dottori con le mani tutt'altro che bucate!) mi invitò anni fa con insistenza al bar padiglionale dell'ospedale per prendere un caffè. Conoscendo il soggetto (sapevo che amava bere caffè pagati... dagli altri), esitai, poi accettai per evitare discussioni: e infatti, trangugiando la sua “coffea arabica” (“mi raccomando macchiato,

latte freddo in tazza calda!”) disse al proprietario:

“Carlo, metti sul suo

conto!”, e indicava me con l'indice adunco. Queste tre citazioni condensano bene quello che si scopre, perlustrando l'orizzonte livido dell'avarizia, un vocabolo che per assonanza evoca il verbo “avere”, ma che promana dal latino *audere*, osare, che ha generato “avido”. L'avarizia è diffusissima, la mancanza di soldi non c'entra poiché è difficile che un taccagno sia povero, mentre è molto probabile che sia ricco o benestante; Dante colloca in uno stesso cerchio gli avari e i prodighi perché tutti e due fanno cattivo uso dei beni materiali: gli uni li accumulano senza servirsene, gli altri li buttano via senza metterli al servizio degli altri. Chi soffre di avarizia non lo sa. La regina Elisabetta II ricicla persino la carta dei pacchi-regalo, la rock star Rod Stewart, accortasi di aver pagato una bottiglietta d'acqua senza averla consumata, ritornò il giorno dopo al ristorante per avere indietro ciò che era suo; la moglie di un noto chirurgo ospedaliero, alla fine del pranzo pasquale nel ristorante, raccattò tutte le bottiglie dimezzate di vino e di acqua e se le portò a casa in una borsa termica che teneva per l'occorrenza. Sono più avari gli uomini o le donne? Non è dato sapere. È uomo Arpagone che nell'Avaro di Moliere coccola la sua cassetta piena di danaro; è un papero Paperon de' Paperoni che è felice solo quando nuota nei suoi cent; è un cantante Paul McCartney che alla festa data in onore di sua moglie fece pagare agli ospiti i drink; era un comico Charlie Chaplin che non dava mai un party ma si imbucava sempre in quelli degli altri. Di Alberto Sordi conosciamo tutti la proverbiale tirschieria.





Ma sono donne la già citata regina, sua sorella Anna che pranza con i ticket-sconto del Times, Julia Roberts, Sharon Stone, Valeria Mazza, Madonna, Barbra Streisand e tante altre.

L'avarizia comporta inevitabilmente una forma, forse ancor più inautentica sul piano umano: l'avarizia dei sentimenti. Quella de L'Avaro teatrale è la tragedia dolorosa di un padre – avaro tanto di denaro quanto di sentimenti – totalmente incapace di amare persino i propri figli, che vivono in uno stato di privazione, nonostante la ricchezza paterna, rimpiangendo la madre scomparsa, anche se in seguito verranno beneficiati (infatti, Leo Longanesi, con la sua proverbiale ironia, notò che l'avarizia è l'unico vizio che, agli occhi degli eredi, si trasforma in una virtù).

L'avarico è avido e gode solo del possesso esclusivo delle proprie ricchezze. Esse diventano come un suo secondo corpo, come lo scrigno pieno di scudi d'oro di Arpagone, lo scrigno è la sua stessa vita. A ben pensarci, l'avarizia è il più stupido dei vizi capitali perché gode di una possibilità, o se si preferisce di un potere, che non si realizza mai: per chi avidamente accumula ricchezze, la proprietà privata (dal latino "privare" che significa "portar via agli altri") non è finalizzata all'uso, ma al possesso. E siccome l'avarico non può usare ciò che possiede – se non perdendolo e quindi perdendo la sua stessa identità, consegnata per intero al possesso del denaro – egli è condannato a una vita ascetica che Marx descrive come: "Rinuncia a se stessi, rinuncia

alla vita e a tutti i bisogni umani; tutte le passioni e tutte le attività devono ridursi alla sola avidità di denaro".

Ma allora perché essere avari? Che cosa spinge ad accumulare denaro da non utilizzare? Da che angoscia si difende l'avarico? E che dimensioni deve avere questa angoscia per rendere sopportabile una vita di rinuncia e di ascesi? L'avarico ha il terrore del futuro, da cui si garantisce scegliendo un tipo di potere che non si esprime in ciò che è disponibile ed effettivo nel presente (come accade ad esempio al potere politico, il cui futuro però è incerto), l'avarico preferisce un potere più raffinato, un potere che non si esercita nel presente, ma che nel futuro può essere esercitato in qualsiasi momento. Di questa "possibilità" gode l'avarico e la protrae fino al giorno della sua morte, che è sempre una morte disperata, perché l'avarico in quell'occasione è costretto a separarsi dal suo denaro. Ma questa non è vita. Anzi, lo sforzo messo in atto per esorcizzare la morte, ha come suo effetto quello di anticiparla e diffonderla su tutto l'arco della vita. È il compito dell'avarizia: proibire la vita, contrarla fino a renderla definitivamente non vissuta. Molti ritengono che questo vizio capitale sia una vera malattia di carattere psicologico. Bisogna quindi rendersi conto che l'avarico è un poveraccio e che, come tutte le persone malate, ha bisogno di aiuto, specie da parte di coloro che gli sono vicini, quelli che gli vogliono bene, facendogli capire come in fondo la prima vittima dell'avarizia sia lo stesso avaro e prospettandogli i vantaggi di rinunciare a questo attaccamento alle proprie cose, per rendere il danaro quello che dovrebbe essere: un mezzo e non un fine. Certo occorre molto affetto per far ragionare un avaro e fargli ammettere di essere tale.

Chiudiamo con una modesta proposta: dal momento che questi "miserly, miseri", come li chiamano a Londra, provano dolore nell'invitare a cena gli amici, proponiamo di togliere la patente di avaro al primo che offre un party, diciamo a 50 persone. E gli invitati, ricambiando pan per focaccia, potranno portarsi a casa tutte le bottiglie dimezzate di acqua e vino!

I° maggio

Ludovico Trianni

È il primo di maggio,
corro,
in questa incerta primavera
di erba fresca,
che ricopre la campagna,
i suoi cortili antichi
e gli sterrati fioriti
di giallo, di rosso, d'azzurro.
Corro,
e mi viene alla mente
quando pensando al futuro
non ne avevo paura.
Oggi, come allora,
corro,
ma il presente ora mi pesa,
questa assenza di colori
dentro e fuori di noi.
In questa fresca aria di mattino
là, sul ciglio della strada,
un vecchio silenzioso
sparge lacrime dignitose
e, tutt'intorno a lui,
una luminosa solitudine.
Continuo a correre,
passo oltre,
in questo primo di maggio,
che ha il vuoto di una vita
senza più aria.

Ludovico Trianni, pneumologo
Casa di cura Villa Pineta, Gaiato
Pavullo nel Frignano (MO)

*Lo spazio "la poesia" è aperto
a tutti i lettori di Pneumorama,
medici e non, purché "poeti".*



CHEST
2011



October 22 - 26
Honolulu, Hawaii

HAWAII®

CHEST 2011 Opportunities

Call for Abstracts

Submit an abstract of your original investigative work for presentation at the meeting. Submission is free to ACCP members.

- Gain international exposure by presenting to an audience of pulmonary, critical care, and sleep medicine specialists.
- Compete for The CHEST Foundation investigative awards.

www.accpmeeting.org

Submission deadline: May 4

Call for Case Reports

ACCP affiliate members are invited to submit case reports for presentation during special sessions.

www.accpmeeting.org

Submission deadline: May 4

The CHEST Foundation 2011 Awards Program

The CHEST Foundation tradition of recognizing and rewarding health-care professionals for volunteer service, leadership, and clinical research continues in 2011. You could be eligible for:

- Humanitarian Service Awards
- Distinguished Scholar in Thrombosis Award
- Clinical Research and Leadership Awards
- Scientific Abstract Awards

OneBreath.org

Application deadline: May 4

Lo sponsor in prima di copertina (o ...della sobrietà)



Da "Minerva Pneumologica", gennaio-marzo 1972, Vol. II - N. 1
Edizioni Minerva Medica, Torino

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alvesco 80 mcg soluzione pressurizzata per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 erogazione (dose rilasciata dal bocciaglio) contiene 80 microgrammi di ciclesonide. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione pressurizzata per inalazione. Limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche. Trattamento per controllare l'asma persistente negli adulti e negli adolescenti (12 anni ed oltre). **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** Il medicinale è solo per uso inalatorio. *Raccomandazioni sulle dosi per adulti e adolescenti:* La dose raccomandata di Alvesco è 160 microgrammi in unica somministrazione giornaliera, sufficiente per il raggiungimento del controllo dell'asma nella maggioranza dei pazienti. Tuttavia nei pazienti con asma grave, uno studio di 12 settimane ha evidenziato che una dose di 640 microgrammi/die (sommministrata come 320 microgrammi due volte al giorno) ha dimostrato una riduzione della frequenza delle riacutizzazioni ma senza un miglioramento della funzione polmonare (vedere paragrafo 5.1). La riduzione della dose a 80 microgrammi in unica somministrazione giornaliera può risultare una dose efficace di mantenimento per alcuni pazienti. Alvesco deve essere di preferenza somministrato alla sera sebbene anche una somministrazione mattutina di Alvesco si sia dimostrata efficace. La decisione finale se somministrare il farmaco alla sera o al mattino deve essere lasciata alla discrezione del medico. I sintomi iniziano a migliorare entro 24 ore dall'inizio del trattamento con Alvesco. Una volta ottenuto il controllo, la dose deve essere personalizzata e ridotta alla dose minima necessaria per mantenere un buon controllo dell'asma. I pazienti con asma grave sono a rischio di attacchi acuti e devono avere regolari controlli del loro stato asmatico comprendenti test della funzionalità polmonare. L'aumento dell'utilizzo di broncodilatatori ad azione rapida per alleviare i sintomi dell'asma è indicativo di un peggioramento del controllo dell'asma. Se i pazienti notano che il trattamento con i broncodilatatori ad azione rapida diventa meno efficace, o se essi necessitano di un numero di inalazioni maggiore del solito, si deve consultare il medico. In questa situazione, si dovrà rivalutare lo stato dei pazienti e prendere in considerazione la necessità di aumentare la terapia anti-infiammatoria (ad esempio una dose maggiore di Alvesco per un breve periodo [vedere paragrafo 5.1] o un ciclo di terapia con corticosteroidi per via orale). Le gravi riacutizzazioni asmatiche devono essere trattate secondo le procedure standard. Per rispondere alle specifiche esigenze dei pazienti, quali per esempio la difficoltà di premere l'inalatore e ispirare allo stesso tempo, Alvesco è utilizzabile anche con il dispositivo distanziatore AeroChamber Plus. *Particolari gruppi di pazienti:* Non è necessario un aggiustamento della posologia nei pazienti anziani o nei pazienti con compromissione delle funzioni epatiche o renali. Ad oggi si dispone di dati insufficienti relativamente al trattamento con ciclesonide dei bambini al di sotto di 12 anni di età. *Istruzioni per l'uso/manipolazione:* Il paziente deve essere istruito su come utilizzare correttamente l'inalatore. Se l'inalatore è nuovo o se non è stato usato da una settimana o oltre, si devono effettuare prima tre spruzzi a vuoto. Non occorre agitare trattandosi di soluzione aerosol. Durante l'inalazione, il paziente dovrà essere preferibilmente seduto o in piedi, e l'inalatore dovrà essere tenuto dritto con il pollice sulla base, sotto il bocciaglio. Il paziente dovrà essere istruito a togliere il coperchio del bocciaglio, mettere l'inalatore in bocca, serrare le labbra attorno al bocciaglio, e ispirare lentamente e profondamente. Durante l'inspirazione con la bocca, si dovrà premere il lato superiore dell'inalatore. Quindi, i pazienti dovranno togliere l'inalatore dalla bocca, e trattenere il respiro per circa 10 secondi, o più a lungo possibile. Il paziente non dovrà espirare nell'inalatore. Infine, i pazienti dovranno espirare lentamente e rimettere il coperchio del bocciaglio. Il bocciaglio deve essere pulito settimanalmente con un panno o un fazzoletto di carta asciutti. L'inalatore non deve essere lavato né immerso in acqua. Per istruzioni dettagliate vedere il foglio illustrativo. **4.3 Controindicazioni.** Ipersensibilità alla ciclesonide o ad uno qualsiasi degli eccipienti. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.** Come tutti i corticosteroidi inalatori, Alvesco deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente, infezioni micotiche, virali o batteriche e solo se questi pazienti sono adeguatamente trattati. Come tutti i corticosteroidi inalatori, Alvesco non è indicato per il trattamento dello stato asmatico o di altri episodi acuti d'asma che richiedano l'adozione di misure intensive. Come tutti i corticosteroidi inalatori, Alvesco non è indicato per alleviare la sintomatologia asmatica acuta che invece richiede la somministrazione di un broncodilatatore ad azione rapida per via inalatoria. I pazienti devono essere avvisati di tenere a disposizione questo farmaco d'emergenza. Possono verificarsi effetti sistemici dovuti alla somministrazione di corticosteroidi inalatori, specialmente a dosi elevate prescritte per periodi di tempo prolungati. Questi effetti si verificano con frequenza notevolmente ridotta rispetto all'uso di corticosteroidi orali. Possibili effetti sistemici includono soppressione surrenalica, ritardo della crescita in bambini e adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma. Perciò è importante che la dose di corticosteroide inalatorio sia ridotta alla dose efficace più bassa per il controllo dell'asma. Si raccomanda che l'altezza dei bambini ed adolescenti che ricevono un trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori sia regolarmente monitorata. Se la crescita è rallentata, la terapia deve essere rivista allo scopo di ridurre la dose di corticosteroide inalatorio, se possibile alla dose più bassa alla quale si mantenga un efficace controllo dell'asma. In aggiunta, deve essere valutata la necessità di rimandare il paziente da un pneumologo esperto in pediatria. Non ci sono dati disponibili in pazienti con compromissione epatica grave. Un aumento dell'esposizione nei pazienti con compromissione epatica grave è atteso e quindi questi pazienti devono essere monitorati per il rischio di potenziali effetti sistemici. I benefici della ciclesonide per via inalatoria dovrebbero rendere minima la necessità di assunzione di steroidi orali. Tuttavia, i pazienti precedentemente trattati con steroidi orali permangono a rischio di insufficien-

za surrenalica per un lasso di tempo considerevole dopo essere passati al trattamento con ciclesonide per via inalatoria. La possibilità dei relativi sintomi può persistere per un certo periodo di tempo. Per questi pazienti può essere opportuna una consulenza specialistica per determinare l'entità dell'insufficienza surrenalica prima di procedere con procedure elettive. In situazioni d'emergenza (medica o chirurgica) e in situazioni elettive è consigliabile tenere sempre in considerazione la possibilità di un'insufficienza surrenale residua suscettibile di produrre stress e considerare un appropriato trattamento con corticosteroidi. Per il trasferimento terapeutico di pazienti trattati con corticosteroidi orali: Il trasferimento dei pazienti steroide-dipendenti alla ciclesonide per inalazione, e la loro successiva gestione clinica, richiedono particolari attenzioni in quanto il recupero della ridotta funzione corticosurrenalica, causata dalla prolungata terapia con steroidi sistemici, può richiedere un considerevole periodo di tempo. I pazienti trattati con steroidi sistemici per lungo tempo, o a dosi elevate, possono presentare una soppressione corticosurrenalica. Con questi pazienti è consigliabile monitorare regolarmente le funzioni corticosurrenaliche e ridurre con cautela le dosi di steroidi sistemici. Dopo circa una settimana, va iniziata la graduale sospensione degli steroidi sistemici con una riduzione settimanale pari a 1 mg di prednisolone, o suo equivalente, della dose giornaliera. Per dosi di mantenimento di prednisolone superiori ai 10 mg/die, potrebbero essere appropriate con opportuna cautela riduzioni più consistenti della dose ad intervalli di una settimana. Alcuni pazienti accusano malesseri specifici durante la fase di riduzione nonostante venga mantenuta o addirittura migliorata la funzionalità respiratoria. È consigliabile incoraggiarli a perseverare nell'uso di ciclesonide per inalazione e a proseguire la riduzione degli steroidi sistemici, a meno che non ci siano segni obiettivi di insufficienza surrenalica. I pazienti trattati in precedenza con steroidi orali e le cui funzioni corticosurrenaliche siano ancora ridotte devono portare con sé una tessera di riconoscimento che specifichi la necessità di somministrazione supplementare di steroidi sistemici durante periodi di stress, ad esempio in caso di peggioramento degli attacchi d'asma, infezioni toraciche, patologie gravi intercorrenti, interventi chirurgici, traumi, ecc. La sostituzione della cura steroidea sistemica con la terapia per inalazione può talvolta evidenziare stati allergici come riniti allergiche o eczemi in precedenza controllati dai medicinali sistemici. Dopo la somministrazione può verificarsi un broncospasmo paradossico con un immediato peggioramento del respiro affannoso o altri sintomi di broncoostrizione, che deve essere trattato con un broncodilatatore inalatorio ad azione rapida, che solitamente procura pronto miglioramento. Il paziente deve essere sottoposto a valutazione medica e il trattamento con Alvesco proseguito solamente se, dopo attenta valutazione, i benefici attesi risultassero maggiori dei possibili rischi. La correlazione tra la gravità dell'asma e la generica suscettibilità per reazioni bronchiali acute deve essere tenuta presente (vedere paragrafo 4.8). La tecnica d'inalazione dei pazienti dovrebbe essere controllata regolarmente per verificare che la massa in funzione dell'inalatore sia sincronizzata con l'inspirazione in modo da garantire l'erogazione ottimale a livello polmonare. Il trattamento concomitante con ketoconazolo o altri potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato a meno che il beneficio superi l'aumentato rischio di effetti indesiderati sistemici dei corticosteroidi (vedere paragrafo 4.5). **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione.** I dati *in vitro* mostrano che il CYP3A4 è il maggiore enzima coinvolto nel metabolismo del metabolita attivo della ciclesonide M1 nell'uomo. In uno studio di interazione farmaco-farmaco allo stato stazionario con ciclesonide e ketoconazolo quale potente inibitore del CYP3A4, l'esposizione al metabolita attivo M1 è aumentata di circa 3,5 volte, mentre la concentrazione di ciclesonide non è risultata modificata. Pertanto la somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (es. ketoconazolo, itraconazolo e ritonavir o nelfinavir) deve essere evitata a meno che il beneficio superi l'aumentato rischio di effetti indesiderati sistemici dei corticosteroidi. **4.6 Gravidanza e allattamento.** Non vi sono studi adeguati e controllati in donne in gravidanza. In studi nell'animale i glucocorticoidi hanno evidenziato di indurre malformazioni (vedere paragrafo 5.3). Questo non è probabilmente rilevante nel genere umano alle dosi raccomandate per via inalatoria. Come per altri glucocorticoidi, la ciclesonide dovrà essere utilizzata durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale per la madre giustifichi il possibile rischio per il feto. Dovrà essere utilizzata la dose minima efficace per mantenere un adeguato controllo dell'asma. I bambini nati da madri sottoposte a terapia corticosteroidea durante la gravidanza devono essere monitorati attentamente per un eventuale iposurrenalismo. Non è noto se la ciclesonide assunta per inalazione passi nel latte materno umano. La somministrazione di ciclesonide a donne che stanno allattando al seno dovrà essere presa in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre sia maggiore del possibile rischio per il bambino. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** La ciclesonide per via inalatoria non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati.** Circa il 5% dei pazienti ha riportato effetti indesiderati in studi clinici con Alvesco somministrato a dosi tra 40 e 1280 microgrammi al giorno. Nella maggioranza dei casi, questi effetti indesiderati sono risultati di lieve entità e non hanno richiesto la sospensione del trattamento con Alvesco. Il broncospasmo paradossico può verificarsi immediatamente dopo la somministrazione ed è una reazione acuta specifica a qualsiasi tipo di medicinale inalato, che può essere correlata al principio attivo, all'eccipiente, o al raffreddamento da evaporazione nel caso di inalatori a dose predeterminata. In casi gravi, l'interruzione del trattamento con Alvesco dovrà essere presa in considerazione. I corticosteroidi inalatori possono anche provocare effetti sistemici, in particolare a dosi elevate prescritte per periodi di tempo prolungati. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, caratterizzata da cushingoidi, soppressione surrenalica, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta, glaucoma (vedere anche paragrafo 4.4). **4.9 Sovradosaggio.** *Acuto:* L'inalazione in volontari sani di una singola dose di 2880 microgrammi di ciclesonide è stata ben tollerata. I potenziali rischi di effetti tossici acuti a seguito di sovradosaggio di ciclesonide per via inalatoria sono bassi. In seguito a sovradosaggio acuto, non è necessario alcun trattamento specifico. *Cronico:* Dopo somministrazione prolungata di 1280 microgrammi di ciclesonide, non sono stati osservati segni clinici di soppressione surrenalica. Tuttavia, se si continuassero a somministrare dosi superiori a quelle raccomandate per periodi di tempo prolungati, non si può escludere un certo grado di soppressione surrenalica. Può rendersi necessario il monitoraggio della riserva surrenalica.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alvesco 160 mcg soluzione pressurizzata per inalazione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 erogazione (dose rilasciata dal bocciaglio) contiene 160 microgrammi di ciclesonide. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione pressurizzata per inalazione. Limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche. Trattamento per controllare l'asma persistente negli adulti e negli adolescenti (12 anni ed oltre). **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** Il medicinale è solo per uso inalatorio. *Raccomandazioni sulle dosi per adulti e adolescenti:* La dose raccomandata di Alvesco è 160 microgrammi in unica somministrazione giornaliera, sufficiente per il raggiungimento del controllo dell'asma nella maggioranza dei pazienti. Tuttavia nei pazienti con asma grave, uno studio di 12 settimane ha evidenziato che una dose di 640 microgrammi/die (sommministrata come 320 microgrammi due volte al giorno) ha dimostrato una riduzione della frequenza delle riacutizzazioni ma senza un miglioramento della funzione polmonare (vedere paragrafo 5.1). La riduzione della dose a 80 microgrammi in unica somministrazione giornaliera può risultare una dose efficace di mantenimento per alcuni pazienti. Alvesco deve essere di preferenza somministrato alla sera sebbene anche una somministrazione mattutina di Alvesco si sia dimostrata efficace. La decisione finale se somministrare il farmaco alla sera o al mattino deve essere lasciata alla discrezione del medico. I sintomi iniziano a migliorare entro 24 ore dall'inizio del trattamento con Alvesco. Una volta ottenuto il controllo, la dose deve essere personalizzata e ridotta alla dose minima necessaria per mantenere un buon controllo dell'asma. I pazienti con asma grave sono a rischio di attacchi acuti e devono avere regolari controlli del loro stato asmatico comprendenti test della funzionalità polmonare. L'aumento dell'utilizzo di broncodilatatori ad azione rapida per alleviare i sintomi dell'asma è indicativo di un peggioramento del controllo dell'asma. Se i pazienti notano che il trattamento con i broncodilatatori ad azione rapida diventa meno efficace, o se essi necessitano di un numero di inalazioni maggiore del solito, si deve consultare il medico. In questa situazione, si dovrà rivalutare lo stato dei pazienti e prendere in considerazione la necessità di aumentare la terapia antiinfiammatoria (ad esempio una dose maggiore di Alvesco per un breve periodo [vedere paragrafo 5.1] o un ciclo di terapia con corticosteroidi per via orale). Le gravi riacutizzazioni asmatiche devono essere trattate secondo le procedure standard. Per rispondere alle specifiche esigenze dei pazienti, quali per esempio la difficoltà di premere l'inalatore e inspirare allo stesso tempo, Alvesco è utilizzabile anche con il dispositivo distanziatore AeroChamber Plus. **Particolari gruppi di pazienti:** Non è necessario un aggiustamento della posologia nei pazienti anziani o nei pazienti con compromissione delle funzioni epatiche o renali. Ad oggi si dispone di dati insufficienti relativamente al trattamento con ciclesonide dei bambini al di sotto di 12 anni di età. **Istruzioni per l'uso/manipolazione:** Il paziente deve essere istruito su come utilizzare correttamente l'inalatore. Se l'inalatore è nuovo o se non è stato usato da una settimana o oltre, si devono effettuare prima tre spruzzi a vuoto. Non occorre agitare trattandosi di soluzione aerosol. Durante l'inalazione, il paziente dovrà essere preferibilmente seduto o in piedi, e l'inalatore dovrà essere tenuto diritto con il pollice sulla base, sotto il bocciaglio. Il paziente dovrà essere istruito a togliere il coperchio del bocciaglio, mettere l'inalatore in bocca, serrare le labbra attorno al bocciaglio, e inspirare lentamente e profondamente. Durante l'inspirazione con la bocca, si dovrà premere il lato superiore dell'inalatore. Quindi, i pazienti dovranno togliere l'inalatore dalla bocca, e trattenere il respiro per circa 10 secondi, o più a lungo possibile. Il paziente non dovrà espirare nell'inalatore. Infine, i pazienti dovranno espirare lentamente e rimettere il coperchio del bocciaglio. Il bocciaglio deve essere pulito settimanalmente con un panno o un fazzoletto di carta asciutti. L'inalatore non deve essere lavato né immerso in acqua. Per istruzioni dettagliate vedere il foglio illustrativo. **4.3 Controindicazioni.** Ipersensibilità alla ciclesonide o ad uno qualsiasi degli eccipienti. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.** Come tutti i corticosteroidi inalatori, Alvesco deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente, infezioni micotiche, virali o batteriche e solo se questi pazienti sono adeguatamente trattati. Come tutti i corticosteroidi inalatori, Alvesco non è indicato per il trattamento dello stato asmatico o di altri episodi acuti d'asma che richiedano l'adozione di misure intensive. Come tutti i corticosteroidi inalatori, Alvesco non è indicato per alleviare la sintomatologia asmatica acuta che invece richiede la somministrazione di un broncodilatatore ad azione rapida per via inalatoria. I pazienti devono essere avvisati di tenere a disposizione questo farmaco d'emergenza. Possono verificarsi effetti sistemici dovuti alla somministrazione di corticosteroidi inalatori, specialmente a dosi elevate prescritte per periodi di tempo prolungati. Questi effetti si verificano con frequenza notevolmente ridotta rispetto all'uso di corticosteroidi orali. Possibili effetti sistemici includono soppressione surrenalica, ritardo della crescita in bambini e adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma. Perciò è importante che la dose di corticosteroide inalatorio sia ridotta alla dose efficace più bassa per il controllo dell'asma. Si raccomanda che l'altezza dei bambini ed adolescenti che ricevono un trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori sia regolarmente monitorata. Se la crescita è rallentata, la terapia deve essere rivista allo scopo di ridurre la dose di corticosteroide inalatorio, se possibile alla dose più bassa alla quale si mantenga un efficace controllo dell'asma. In aggiunta, deve essere valutata la necessità di rimandare il paziente da un pneumologo esperto in pediatria. Non ci sono dati disponibili in pazienti con compromissione epatica grave. Un aumento dell'esposizione nei pazienti con compromissione epatica grave è atteso e quindi questi pazienti devono essere monitorati per il rischio di potenziali effetti sistemici. I benefici della ciclesonide per via inalatoria dovrebbero rendere minima la necessità di assunzione di steroidi orali. Tuttavia, i pazienti precedentemente tratta-

ti con steroidi orali permangono a rischio di insufficienza surrenalica per un lasso di tempo considerevole dopo essere passati al trattamento con ciclesonide per via inalatoria. La possibilità dei relativi sintomi può persistere per un certo periodo di tempo. Per questi pazienti può essere opportuna una consulenza specialistica per determinare l'entità dell'insufficienza surrenalica prima di procedere con procedure elettive. In situazioni d'emergenza (medica o chirurgica) e in situazioni elettive è consigliabile tenere sempre in considerazione la possibilità di un'insufficienza surrenalica residua suscettibile di produrre stress e considerare un appropriato trattamento con corticosteroidi. Per il trasferimento terapeutico di pazienti trattati con corticosteroidi orali: Il trasferimento dei pazienti steroide-dipendenti alla ciclesonide per inalazione, e la loro successiva gestione clinica, richiedono particolari attenzioni in quanto il recupero della ridotta funzione corticosurrenalica, causata dalla prolungata terapia con steroidi sistemici, può richiedere un considerevole periodo di tempo. I pazienti trattati con steroidi sistemici per lungo tempo, o a dosi elevate, possono presentare una soppressione corticosurrenalica. Con questi pazienti è consigliabile monitorare regolarmente le funzioni corticosurrenaliche e ridurre con cautela le dosi di steroidi sistemici. Dopo circa una settimana, va iniziata la graduale sospensione degli steroidi sistemici con una riduzione settimanale pari a 1 mg di prednisolone, o suo equivalente, della dose giornaliera. Per dosi di mantenimento di prednisolone superiori ai 10 mg/die, potrebbero essere appropriate con opportuna cautela riduzioni più consistenti della dose ad intervalli di una settimana. Alcuni pazienti accusano malesseri specifici durante la fase di riduzione nonostante venga mantenuta o addirittura migliorata la funzionalità respiratoria. È consigliabile incoraggiarli a perseverare nell'uso di ciclesonide per inalazione e a proseguire la riduzione degli steroidi sistemici, a meno che non ci siano segni obiettivi di insufficienza surrenalica. I pazienti trattati in precedenza con steroidi orali e le cui funzioni corticosurrenaliche siano ancora ridotte devono portare con sé una tessera di riconoscimento che specifichi la necessità di somministrazione supplementare di steroidi sistemici durante periodi di stress, ad esempio in caso di peggioramento degli attacchi d'asma, infezioni toraciche, patologie gravi intercorrenti, interventi chirurgici, traumi, ecc. La sostituzione della cura steroidea sistemica con la terapia per inalazione può talvolta evidenziare stati allergici come riniti allergiche o eczemi in precedenza controllati dai medicinali sistemici. Dopo la somministrazione può verificarsi un broncospasmo paradossico con un immediato peggioramento del respiro affannoso o altri sintomi di broncocostrizione, che deve essere trattato con un broncodilatatore inalatorio ad azione rapida, che solitamente procura pronto miglioramento. Il paziente deve essere sottoposto a valutazione medica e il trattamento con Alvesco proseguito solamente se, dopo attenta valutazione, i benefici attesi risultassero maggiori dei possibili rischi. La correlazione tra la gravità dell'asma e la generica suscettibilità per reazioni bronchiali acute deve essere tenuta presente (vedere paragrafo 4.8). La tecnica d'inalazione dei pazienti dovrebbe essere controllata regolarmente per verificare che la messa in funzione dell'inalatore sia sincronizzata con l'inspirazione in modo da garantire l'erogazione ottimale a livello polmonare. Il trattamento concomitante con ketoconazolo o altri potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato a meno che il beneficio superi l'aumentato rischio di effetti indesiderati sistemici dei corticosteroidi (vedere paragrafo 4.5). **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione.** I dati *in vitro* mostrano che il CYP3A4 è il maggiore enzima coinvolto nel metabolismo del metabolita attivo della ciclesonide M1 nell'uomo. In uno studio di interazione farmaco-farmaco allo stato stazionario con ciclesonide e ketoconazolo quale potente inibitore del CYP3A4, l'esposizione al metabolita attivo M1 è aumentata di circa 3,5 volte, mentre la concentrazione di ciclesonide non è risultata modificata. Pertanto la somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (es. ketoconazolo, itraconazolo e ritonavir o nelfinavir) deve essere evitata a meno che il beneficio superi l'aumentato rischio di effetti indesiderati sistemici dei corticosteroidi. **4.6 Gravidanza e allattamento.** Non vi sono studi adeguati e controllati in donne in gravidanza. In studi nell'animale i glucocorticoidi hanno evidenziato di indurre malformazioni (vedere paragrafo 5.3). Questo non è probabilmente rilevante nel genere umano alle dosi raccomandate per via inalatoria. Come per altri glucocorticoidi, la ciclesonide dovrà essere utilizzata durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale per la madre giustifichi il possibile rischio per il feto. Dovrà essere utilizzata la dose minima efficace per mantenere un adeguato controllo dell'asma. I bambini nati da madri sottoposte a terapia corticosteroidea durante la gravidanza devono essere monitorati attentamente per un eventuale iposurrenalismo. Non è noto se la ciclesonide assunta per inalazione passi nel latte materno umano. La somministrazione di ciclesonide a donne che stanno allattando al seno dovrà essere presa in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre sia maggiore del possibile rischio per il bambino. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** La ciclesonide per via inalatoria non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati.** Circa il 5% dei pazienti ha riportato effetti indesiderati in studi clinici con Alvesco somministrato a dosi tra 40 e 1280 microgrammi al giorno. Nella maggioranza dei casi, questi effetti indesiderati sono risultati di lieve entità e non hanno richiesto la sospensione del trattamento con Alvesco. Il broncospasmo paradossico può verificarsi immediatamente dopo la somministrazione ed è una reazione acuta aspecifica a qualsiasi tipo di medicinale inalato, che può essere correlata al principio attivo, all'eccipiente, o al raffreddamento da evaporazione nel caso di inalatori a dose predeterminata. In casi gravi, l'interruzione del trattamento con Alvesco dovrà essere presa in considerazione. I corticosteroidi inalatori possono anche provocare effetti sistemici, in particolare a dosi elevate prescritte per periodi di tempo prolungati. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, caratteristiche cushingoidi, soppressione surrenalica, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta, glaucoma (vedere anche paragrafo 4.4). **4.9 Sovradosaggio. Acuto:** L'inalazione in volontari sani di una singola dose di 2880 microgrammi di ciclesonide è stata ben tollerata. I potenziali rischi di effetti tossici acuti a seguito di sovradosaggio di ciclesonide per via inalatoria sono bassi. In seguito a sovradosaggio acuto, non è necessario alcun trattamento specifico. **Cronico:** Dopo somministrazione prolungata di 1280 microgrammi di ciclesonide, non sono stati osservati segni clinici di soppressione surrenalica. Tuttavia, se si continuano a somministrare dosi superiori a

quelle raccomandate per periodi di tempo prolungati, non si può escludere un certo grado di soppressione surrenalica. Può rendersi necessario il monitoraggio della riserva surrenalica.

Frequenza Classificazione per sistemi e organi	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Patologie cardiache		Palpitazioni**
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito* Sapore sgradevole	Dolore addominale* Dispepsia*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni in sede di applicazione Secchezza in sede di applicazione	
Disturbi del sistema immunitario		Angioedema Reazioni di ipersensibilità
Infezioni ed infestazioni	Infezioni fungine orali*	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea*	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Disfonia Tosse dopo l'inalazione* Broncospasmo paradosso*	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eczema ed eruzione cutanea	
Patologie vascolari		Iperensione

* Incidenza analoga o inferiore rispetto al placebo
** Negli studi clinici sono state osservate palpitazioni in casi per la maggior parte confortabili con gli effetti cardiaci noti del trattamento concomitante (es. teofillina o salbutamolo)

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie per aerosol, Glucocorticoidi, Codice ATC: R03B A08. La ciclesonide evidenzia bassa affinità di legame col recettore per i glucocorticoidi. Dopo inalazione orale, la ciclesonide viene convertita enzimaticamente a livello polmonare nel metabolita principale (C21-des-metilpropionil-ciclesonide) che ha una pronunciata attività antinfiammatoria ed è pertanto considerato il metabolita attivo. In quattro studi clinici, la ciclesonide ha dimostrato di ridurre la reattività delle vie aeree all'adenosin monofosfato in pazienti iperreattivi con un massimo effetto osservato alla dose di 640 microgrammi. In un altro studio, il pretrattamento con ciclesonide per sette giorni ha significativamente attenuato le reazioni di fase precoce e tardiva conseguenti all'inalazione di allergeni. Il trattamento mediante ciclesonide per uso inalatorio ha inoltre dimostrato la capacità di contenere l'aumento di cellule infiammatorie (eosinofili totali) e di mediatori infiammatori nell'espettorato indotto. Uno studio controllato ha confrontato l'AUC delle 24 ore del cortisolo plasmatico in 26 pazienti asmatici adulti sottoposti ad un trattamento di 7 giorni. Rispetto al placebo, il trattamento con ciclesonide 320, 640, e 1280 microgrammi/die non ha abbassato in maniera statisticamente significativa le medie del cortisolo nel plasma nelle 24 ore (AUC₀₋₂₄ ore) né è stato visto un effetto dose-dipendente. In uno studio clinico relativo a 164 pazienti asmatici adulti maschi e femmine, la ciclesonide è stata somministrata a dosi di 320 o 640 microgrammi/die per 12 settimane. Dopo stimolazione con 1 e con 250 microgrammi di ormone adrenocorticotropico sintetico, non sono state osservate variazioni significative del livello di cortisolo nel plasma rispetto al placebo. Studi clinici controllati in doppio cieco verso placebo della durata di 12 settimane in adulti e in adolescenti hanno dimostrato che il trattamento con ciclesonide ha migliorato la funzione polmonare in termini di FEV₁ e picco di flusso espiratorio, ha migliorato il controllo della sintomatologia asmatica, e ha ridotto la necessità di ricorrere ad inalazione di beta2 agonisti. In uno studio di 12 settimane su 680 pazienti con asma grave, precedentemente trattati con 500-1000 microgrammi di fluticasone propionato o equivalente al giorno, l'87,3% e il 93,3% dei pazienti non ha presentato esacerbazione durante il trattamento con 160 o 640 microgrammi di ciclesonide, rispettivamente. Al termine del periodo delle 12 settimane di studio, i risultati hanno mostrato una differenza statisticamente significativa tra le dosi da 160 microgrammi e 640 microgrammi/die di ciclesonide relativamente al manifestarsi di una esacerbazione dopo il primo giorno dello studio: 43 pazienti/339 (= 12,7%) nel gruppo 160 microgrammi/die e 23 pazienti/341 (6,7%) nel gruppo 640 microgrammi/die (Rapporto di rischio=0,526; p=0,0134). Entrambe le dosi di ciclesonide hanno dato luogo a valori di FEV₁ comparabili a 12 settimane. Eventi avversi correlabili al trattamento sono stati osservati nel 3,8% e nel 5% dei pazienti trattati con 160 o 640 microgrammi al giorno di ciclesonide, rispettivamente. Non sono stati condotti studi per comparare una dose giornaliera di 160 microgrammi, 320 microgrammi e 640 microgrammi in pazienti con asma grave. **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** La ciclesonide è disponibile in soluzione aerosol, con propellente HFA 134a ed etanolo, che dimostra una correlazione lineare tra le diverse dosi, la dose dello spray e la concentrazione sistemica. **Absorbimento:** Studi con somministrazione orale ed endovenosa di ciclesonide radiomarcata hanno dimostrato un incompleto assorbimento orale (24,5%). La biodisponibilità orale sia di ci-

clesonide sia del metabolita attivo è trascurabile (<0,5% per la ciclesonide, <1% per il metabolita). In base ad un esperimento γ-scintigrafico, la deposizione polmonare in soggetti sani è del 52%. In linea con questo dato, la biodisponibilità sistemica del metabolita attivo è >50% usando l'inalatore a dose predeterminata di ciclesonide. Essendo la biodisponibilità orale per il metabolita attivo <1%, la porzione deglutita della ciclesonide inalata non è rilevante per l'assorbimento sistemico. **Distribuzione:** In seguito a somministrazione per via endovenosa in soggetti sani, la fase iniziale di distribuzione per la ciclesonide è stata rapida e conforme alla sua elevata lipofilia. Il volume di distribuzione è risultato in media di 2,9 l/kg. La clearance sierica totale per la ciclesonide è elevata (in media 2,0 l/h/kg), il che indica un grado elevato di estrazione epatica. La percentuale di ciclesonide legata alle proteine plasmatiche è risultata in media del 99% e quella del metabolita attivo del 98,99%, il che indica un legame quasi completo di ciclesonide/metabolita attivo alle proteine plasmatiche. **Metabolismo:** La ciclesonide è idrolizzata principalmente da esterasi nel suo metabolita biologicamente attivo a livello polmonare. Indagini enzimologiche sul successivo metabolismo a livello dei microsomi epatici umani hanno dimostrato che questo composto viene principalmente metabolizzato in metaboliti inattivi idrossilati tramite catalisi mediata dal CYP3A4. Inoltre, composti reversibili ipofili esteri del metabolita attivo con acidi grassi sono stati individuati nei polmoni. **Escrezione:** La ciclesonide viene escreta principalmente per via fecale (67%), dopo somministrazione orale e per via endovenosa, dimostrando in tal modo che la via principale di eliminazione è l'escrezione biliare. **Caratteristiche farmacocinetiche in particolari categorie: Pazienti asmatici.** La ciclesonide non ha evidenziato variazioni farmacocinetiche nei pazienti affetti da asma lieve rispetto ai soggetti sani. **Insufficienza renale o epatica, anziani.** Secondo studi di farmacocinetica di popolazione, l'età non ha azione sull'esposizione sistemica al metabolita attivo. La ridotta funzionalità epatica può influire sull'eliminazione dei corticosteroidi. In uno studio comprendente pazienti con danno epatico da cirrosi epatica, è stata osservata una maggiore concentrazione sistemica del metabolita attivo. A causa della assenza di escrezione renale del metabolita attivo, non sono stati condotti studi su pazienti con compromissione della funzione renale. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** I dati preclinici con ciclesonide non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, o potenziale cancerogeno. Negli studi di tossicità riproduttiva su animali, si è riscontrato che i glucocorticoidi inducono malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia, questi dati osservati su animali non sembrano avere rilevanza clinica sull'uomo alle dosi raccomandate. Un effetto sulle ovaie (si trattava di atrofie) correlato al trattamento è stato osservato alla massima dose in due studi a 12 mesi nei cani. Questo effetto si è verificato ad esposizioni sistemiche di 5,27-8,34 volte superiori a quelle osservate alla dose giornaliera di 160 microgrammi. Non è nota la rilevanza di ciò sull'uomo. Studi nell'animale con altri glucocorticoidi mostrano che la somministrazione di dosi farmacologiche di glucocorticoidi durante la gravidanza può aumentare il rischio di un ritardo della crescita intrauterina, e nell'adulto di malattie cardiovascolari e/o metaboliche e/o di modifiche permanenti della densità dei recettori dei glucocorticoidi, del ricambio e della azione dei neurotrasmettitori. Non è nota la rilevanza di questi dati nell'uomo dopo somministrazione di ciclesonide per inalazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti. Norflurano (HFA-134a). Etanolo, anidride. **6.2 Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità.** Erogatori 30 dosi - 1 anno. Erogatori 60 e 120 dosi - 3 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Questo medicinale non richiede speciali condizioni di conservazione. L'erogatore contiene una soluzione pressurizzata. Non esporre a temperature superiori a 50°C. Il contenitore non deve essere forato, rotto o bruciato anche se sembra vuoto. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** L'inalatore comprende un contenitore sotto pressione in alluminio ed è sigillato con una valvola dosatrice, boccalino, e coperchio. Erogatore da 30 dosi. Erogatore da 60 dosi. Erogatore da 120 dosi. **Confezioni ospedaliere:** 10 erogatori da 30 dosi. 10 erogatori da 60 dosi. 10 erogatori da 120 dosi. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** Il paziente dovrà essere opportunamente istruito sull'uso corretto dell'inalatore (vedere il foglio illustrativo). Come per molti medicinali per inalazione in contenitori sotto pressione, l'effetto terapeutico può diminuire quando il contenitore è freddo. Tuttavia, Alvesco eroga una dose adeguata da - 10°C a 40°C.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Nycomed GmbH. Byk-Gulden-Strasse 2. 78467 Konstanz, Germania

8. NUMERO(D) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

038873117/M - "160 mcg soluzione pressurizzata per inalazione"
1 contenitore sotto pressione di Al da 30 erogazioni.
038873055/M - "160 mcg soluzione pressurizzata per inalazione"
1 contenitore sotto pressione di Al da 60 erogazioni.
038873067/M - "160 mcg soluzione pressurizzata per inalazione"
1 contenitore sotto pressione di Al da 120 erogazioni.
038873129/M - "160 mcg soluzione pressurizzata per inalazione"
10 contenitori sotto pressione di Al da 30 erogazioni (Conf. Ospedaliere).
038873079/M - "160 mcg soluzione pressurizzata per inalazione"
10 contenitori sotto pressione di Al da 60 erogazioni (Conf. Ospedaliere).
038873081/M - "160 mcg soluzione pressurizzata per inalazione"
10 contenitori sotto pressione di Al da 120 erogazioni (Conf. Ospedaliere).

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 16 Luglio 2009.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2009.

160 mcg 60 puff, prezzo al pubblico
€ 35,65 - Classe A
Medicinale soggetto a prescrizione medica

NYCOMED

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

SPIRIVA[®]
(tiotropium)

Life. To be continued.



1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SPIRIVA 18 microgrammi, polvere per inalazione, capsula rigida.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 22,5 microgrammi di tiotropio bromuro monoidrato equivalenti a 18 microgrammi di tiotropio. La dose rilasciata (dose che viene rilasciata dal bocchaglio del dispositivo HandiHaler) è di 10 microgrammi di tiotropio. Eccipienti: Lattosio monoidrato. Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, capsula rigida. Capsule rigide di colore verde chiaro, con il codice di prodotto TI 01 ed il logo aziendale sovraimpresso sulla capsula.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche. Tiotropio è indicato per la terapia broncodilatatoria di mantenimento nel sollievo dei sintomi di pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

4.2 Posologia e modo di somministrazione. Il dosaggio raccomandato di tiotropio bromuro è l'inalazione del contenuto di una capsula una volta al giorno, allo stesso orario, effettuata con il dispositivo HandiHaler. La dose raccomandata non deve essere superata. Le capsule di tiotropio bromuro non devono essere ingerite. Tiotropio bromuro deve essere inalato solo con il dispositivo HandiHaler.

Istruzioni per la manipolazione e l'uso



Si ricordi di seguire attentamente le istruzioni fornite dal suo medico per l'utilizzo di Spiriva. Il dispositivo HandiHaler è stato messo a punto appositamente per Spiriva. Non deve utilizzarlo per l'assunzione di altri farmaci. Può utilizzare il dispositivo HandiHaler per un anno per assumere il farmaco.



Descrizione di HandiHaler

- 1 Cappuccio di chiusura antipolvere
- 2 Bocchaglio
- 3 Base
- 4 Pulsante di foratura
- 5 Camera centrale



1. Per sbloccare il cappuccio di chiusura antipolvere premere il pulsante di foratura completamente e poi lasciarlo andare.



2. Aprire completamente il cappuccio di chiusura antipolvere sollevandolo verso l'alto. Quindi aprire il bocchaglio spingendolo verso l'alto.



3. Estrarre una capsula di Spiriva dal blister (solo immediatamente prima dell'uso) e inserirla nella camera centrale (5), come illustrato. Non importa in quale modo sia orientata la capsula nella camera.



4. Chiudere bene il bocchaglio fino a quando si sente un click, lasciando aperto il cappuccio di chiusura antipolvere.



5. Tenere il dispositivo HandiHaler con il bocchaglio rivolto verso l'alto e premere a fondo una volta sola il pulsante di foratura e rilasciare. Questa azione crea fori nella capsula che permette al farmaco di essere rilasciato durante l'inspirazione.



6. Espirare completamente. Importante: evitare sempre di respirare nel bocchaglio.



7. Portare il dispositivo HandiHaler alla bocca e chiudere le labbra fermamente intorno al bocchaglio. Tenere la testa dritta e inspirare lentamente e profondamente ma ad una velocità sufficiente a udire o sentire vibrare la capsula. Inspirare fino a quando i polmoni non siano pieni; poi trattenere il respiro fino a quando possibile e nello stesso tempo sfilare il dispositivo HandiHaler dalla bocca. Riprendere a respirare normalmente. Ripetere i punti 6 e 7 una volta al fine di svuotare completamente la capsula.



8. Aprire ancora il bocchaglio. Rovesciare la capsula utilizzata e gettarla. Chiudere il bocchaglio e il cappuccio di chiusura antipolvere per conservare il dispositivo HandiHaler.

Pulizia del dispositivo HandiHaler



Pulire il dispositivo HandiHaler una volta al mese. Aprire il cappuccio di chiusura antipolvere e il bocchaglio. Quindi aprire la base sollevando il pulsante di foratura. Risciacquare tutto l'inalatore con acqua calda per rimuovere la polvere. Asciugare il dispositivo HandiHaler accuratamente rovesciando l'eccesso di acqua su una salvietta di carta e lasciandolo all'aria, mantenendo il cappuccio di chiusura antipolvere, il bocchaglio e la base aperti. Poiché occorrono 24 ore per l'asciugatura all'aria, il dispositivo deve essere pulito subito dopo l'utilizzo affinché sia pronto per l'inalazione successiva. Se necessario, la parte esterna del bocchaglio può essere pulita con un panno umido ma non bagnato.

Utilizzo del blister strip



- A. Dividere a metà il blister strip tirando lungo la linea perforata.



- B. Sollevare il foglio posto sulla faccia posteriore utilizzando la linguetta fino a che una capsula non sia completamente visibile (solo immediatamente prima dell'uso). Nel caso una seconda capsula sia inavvertitamente esposta all'aria, deve essere eliminata.



- C. Estrarre la capsula.

Le capsule di Spivra contengono solo una piccola quantità di polvere, quindi la capsula è riempita solo in parte. **Popolazioni speciali:** i pazienti anziani possono utilizzare tiotropio bromuro alla dose raccomandata. I pazienti con insufficienza renale possono utilizzare tiotropio bromuro alla dose raccomandata. Per pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (clearance della creatinina ≤ 50 ml/min) vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego e paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche. I pazienti con insufficienza epatica possono utilizzare tiotropio bromuro alla posologia raccomandata (vedere paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche). Pazienti in età pediatrica: non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di tiotropio bromuro polvere per inalazione nei pazienti in età pediatrica e pertanto il prodotto non deve essere utilizzato in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

4.3 Controindicazioni. Tiotropio bromuro polvere per inalazione è controindicato nei pazienti con una ipersensibilità a tiotropio bromuro, atropina o suoi derivati, per esempio ipratropio o ossitropio o all'eccezionale lattosio monoidrato che contiene proteine del latte.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego. Tiotropio bromuro, broncodilatatore di mantenimento, da assumere una volta al giorno, non deve essere utilizzato nel trattamento iniziale di episodi acuti di broncospasmo, quale terapia di emergenza. Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità immediata dopo la somministrazione di tiotropio bromuro polvere per inalazione. In linea con la sua attività anticolinergica, tiotropio bromuro deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso, iperplasia prostatica od ostruzione del collo della vescica (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). I farmaci somministrati per via inalatoria possono causare broncospasmo indotto dall'inalazione. Poiché la concentrazione plasmatica del farmaco aumenta al diminuire della funzionalità renale, nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (clearance della creatinina ≤ 50 ml/min), tiotropio bromuro deve essere utilizzato solo se i benefici attesi superano i potenziali rischi. Non ci sono dati a lungo termine in pazienti con insufficienza renale grave (vedere paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche). I pazienti devono essere avvisati di evitare che la polvere del farmaco venga a contatto con gli occhi. Devono essere informati che ciò può avere come conseguenza una precipitazione o peggioramento del glaucoma ad angolo chiuso, dolore o disturbo oculare, temporaneo offuscamento della vista, aloni visivi o immagini colorate in associazione ad occhi arrossati da congestione congiuntivale ed edema corneale. Se si dovesse sviluppare una qualsiasi combinazione di questi sintomi oculari, i pazienti devono sospendere l'utilizzo di tiotropio bromuro e consultare immediatamente uno specialista. La secchezza delle fauci che è stata osservata con il trattamento di anticolinergici, a lungo termine può essere associata a carie dentarie. Tiotropio bromuro non deve essere utilizzato più di una volta al giorno (vedere paragrafo 4.9 Sovradosaggio). Spivra capsule contengono 5 mg di lattosio monoidrato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione. Benché non siano stati effettuati studi formali di interazione farmacologica, tiotropio bromuro polvere per inalazione è stato utilizzato in concomitanza con altri farmaci senza evidenza clinica di interazioni. Questi comprendono broncodilatatori simpaticomimetici, metilxantine, steroidi orali e inalati, comunemente utilizzati nel trattamento della BPCO. La co-somministrazione di tiotropio bromuro ed altri farmaci contenenti anticolinergici non è stata studiata e pertanto non è raccomandata.

4.6 Gravidanza e allattamento. Non sono disponibili per tiotropio bromuro dati clinici documentati sull'esposizione in gravidanza. Studi effettuati su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva associata a tossicità materna (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza). Il potenziale rischio per l'uomo non è noto. Pertanto Spivra deve essere utilizzato in gravidanza solo quando chiaramente indicato. Non è noto se tiotropio bromuro sia escreto nel latte materno. Nonostante studi effettuati su roditori abbiano dimostrato che solo una piccola quantità di tiotropio bromuro è escreta nel latte materno, l'uso di Spivra non è raccomandato durante l'allattamento. Tiotropio bromuro è una sostanza a lunga durata d'azione. La decisione di continuare o sospendere l'allattamento piuttosto che continuare o sospendere la terapia con Spivra deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e della terapia con Spivra per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Il verificarsi di vertigini, visione offuscata o cefalea può influire sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati. a) **Descrizione generale.** Molti degli effetti indesiderati elencati possono essere attribuiti alle proprietà anticolinergiche di Spivra. Negli studi clinici controllati, l'effetto indesiderato più comunemente osservato è stato la secchezza delle fauci, che si è verificato in circa il 3% dei pazienti. b) **Tabella degli effetti indesiderati.** La frequenza assegnata agli effetti indesiderati sotto elencati è basata sui tassi grezzi di incidenza delle reazioni avverse al farmaco (cioè eventi attribuiti a tiotropio dagli sperimentatori) osservati nel gruppo trattato con tiotropio (9.149 pazienti), ottenuto raggruppando i dati derivanti da 26 studi clinici controllati verso placebo che prevedevano periodi di trattamento compresi tra quattro settimane e quattro anni. La frequenza è definita sulla base della seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza ¹
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Disidratazione	Non nota*
Patologie del sistema nervoso	
Vertigini	Non comune
Cefalea	Non comune
Disordini del gusto	Non comune
Insonnia	Raro
Patologie dell'occhio	
Visione offuscata	Non comune
Glaucoma	Raro
Aumento della pressione intraoculare	Raro
Patologie cardiache	
Fibrillazione atriale	Non comune
Tachicardia sopraventricolare	Raro
Tachicardia	Raro
Palpitazioni	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Faringite	Non comune
Disfonia	Non comune
Tosse	Non comune
Broncospasmo	Raro
Epistassi	Raro
Laringite	Raro
Sinusite	Raro

Patologie gastrointestinali	
Secchezza delle fauci	Comune
Stomatite	Non comune
Malattia da reflusso gastroesofago	Non comune
Stipsi	Non comune
Nausea	Non comune
Ostruzione intestinale, incluso ileo paralitico	Raro
Gengivite	Raro
Glossite	Raro
Candidosi orofaringea	Raro
Disfagia	Raro
Carie dentaria	Non nota*

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, Disturbi del sistema immunitario	
Eruzione cutanea	Non comune
Orticaria	Raro
Purito	Raro
Altre reazioni di ipersensibilità (comprese le reazioni immediate)	Raro
Edema angioneurotico	Non nota*
Infezione della pelle, ulcerazione della pelle	Non nota*
Pelle secca	Non nota*

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Gonfiore delle articolazioni	Non nota*

Patologie renali e urinarie	
Disuria	Non comune
Ritenzione urinaria	Non comune
Infezione del tratto urinario	Raro

* nessun evento attribuito a tiotropio dagli sperimentatori nei 9.149 pazienti trattati con tiotropio; tuttavia gli eventi sono considerati reazioni avverse al farmaco associate a tiotropio.

c) **Informazioni sugli effetti indesiderati di carattere individuale gravi e/o frequenti.** Negli studi clinici controllati, gli effetti indesiderati comunemente osservati erano quelli anticolinergici, come la secchezza delle fauci che si è verificata circa nel 4% dei pazienti. In 26 studi clinici, la secchezza delle fauci ha portato all'interruzione del trattamento da parte di 18 dei 9.149 pazienti trattati con tiotropio (0,2%). Effetti indesiderati gravi coerenti con gli effetti anticolinergici includono glaucoma, stipsi ed ostruzione intestinale compreso ileo paralitico come anche ritenzione urinaria. Ulteriori informazioni sulle popolazioni speciali. Un'aumentata incidenza degli effetti anticolinergici può verificarsi con l'aumentare dell'età.

4.9 Sovradosaggio. Dosi elevate di tiotropio bromuro possono indurre la comparsa di segni e sintomi anticolinergici. Comunque, nei volontari sani non sono stati osservati effetti avversi sistemici anticolinergici a seguito dell'inalazione di una dose unica fino a 340 microgrammi di tiotropio bromuro. Inoltre, non sono stati osservati effetti avversi rilevanti, oltre alla secchezza delle fauci, a seguito della somministrazione di tiotropio bromuro fino a 170 microgrammi per 7 giorni. In uno studio a dosi multiple condotto in pazienti con BPCO, trattati con una dose massima giornaliera di 43 microgrammi di tiotropio bromuro per 4 settimane, non sono stati osservati effetti indesiderati significativi. Tiotropio bromuro è caratterizzato da una bassa biodisponibilità orale, pertanto è improbabile che l'ingestione involontaria delle capsule per via orale possa causare un'intossicazione acuta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE.

5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica: anticolinergici, Codice ATC: R03B B04. Tiotropio bromuro è un antagonista dei recettori muscarinici a lunga durata d'azione, nella pratica clinica spesso definito come anticolinergico. Attraverso il legame con i recettori muscarinici della muscolatura liscia bronchiale, tiotropio bromuro inibisce gli effetti colinergici (broncocostrittori) dell'acetilcolina, rilasciata dalle terminazioni nervose parasimpatiche. Presenta un'affinità simile per i sottotipi dei recettori muscarinici da M1 a M5. Nelle vie aeree, tiotropio bromuro antagonizza in modo competitivo e reversibile i recettori M3 inducendo rilassamento della muscolatura liscia bronchiale. L'effetto è risultato dose-dipendente ed è durato per più di 24 ore. La lunga durata è probabilmente dovuta alla sua dissociazione molto lenta dai recettori M3, mostrando un'emivita di dissociazione significativamente maggiore rispetto a quella di ipratropio. Essendo un anticolinergico N-quaternario tiotropio bromuro è (bronco-) selettivo se somministrato per via inalatoria (topica), dimostrando un intervallo terapeutico accettabile prima dell'insorgenza di effetti sistemici anticolinergici. La broncodilatazione è principalmente un effetto locale (sulle vie aeree), e non un effetto sistemico. La dissociazione dai recettori M2 è più rapida rispetto ai recettori M3 e ciò ha determinato negli studi funzionali in-vitro, una selettività (cineticamente controllata) per il sottotipo recettoriale M3 rispetto al sottotipo M2. L'elevata efficacia e la lenta dissociazione dal recettore si riflettono clinicamente in una broncodilatazione significativa e di lunga durata in pazienti con BPCO. Elettrofisiologia: in uno studio specifico sul QT condotto in 53 volontari sani, Spivra alla dose di 18 mcg e 54 mcg (cioè tre volte la dose terapeutica) somministrato per 12 giorni non ha prolungato in modo significativo gli intervalli QT dell'ECG. Il programma di sviluppo clinico includeva 4 studi a un anno e 2 studi a sei mesi, randomizzati, in doppio cieco in 2.663 pazienti (1.308 trattati con tiotropio bromuro). Il programma a un anno consisteva in 2 studi controllati verso placebo e 2 studi verso un farmaco di controllo attivo (ipratropio). I due studi a sei mesi erano entrambi controllati verso salmeterolo e placebo. Questi studi includevano la valutazione della funzione polmonare e della dispnea, delle riacutizzazioni e della qualità della vita correlata allo stato di salute. Negli studi sopra menzionati, tiotropio bromuro, somministrato una volta al giorno, ha prodotto un miglioramento significativo della funzione polmonare (volume espiratorio forzato in un secondo, FEV1, e capacità vitale forzata, FVC) entro 30 minuti dalla prima dose e si è mantenuto per 24 ore. La farmacodinamica allo stato stazionario è stata raggiunta entro una settimana con il maggior effetto di broncodilatazione osservato entro il terzo giorno. Tiotropio bromuro ha significativamente migliorato il picco di flusso espiratorio (PEF) mattutino e serale misurato dalle registrazioni giornaliere dei pazienti. Gli effetti broncodilatatori di tiotropio bromuro si sono mantenuti nel corso dell'anno di somministrazione senza l'insorgenza di tolleranza. Uno studio clinico randomizzato, controllato verso placebo, condotto su 105 pazienti affetti da BPCO ha dimostrato che la broncodilatazione, rispetto al placebo, si manteneva nelle 24 ore di intervallo terapeutico, indipendentemente dal fatto che il farmaco venisse somministrato la mattina o la sera. Il seguente effetto è stato dimostrato in studi a lungo termine (6 mesi e un anno): tiotropio bromuro ha migliorato significativamente la dispnea (valutata utilizzando l'indice di dispnea transitorio). Questo miglioramento si è mantenuto per la durata del trattamento. L'effetto del miglioramento della dispnea sulla tolleranza allo sforzo è stato valutato in due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo condotti su 433 pazienti affetti da BPCO di grado da moderato a grave. In questi studi, il trattamento per sei settimane con Spivra ha prodotto un miglioramento significativo del tempo di resistenza allo sforzo limitato dai sintomi misurato al ciclo-ergometro al 75% della capacità massima di lavoro, pari al 19,7%, (studio A: 640 secondi con Spivra vs. 535 secondi con placebo, rispetto a un valore basale precedente al trattamento di 492 secondi) e al 28,3%

(studio B: 741 secondi con Spiriva vs. 577 secondi con placebo, rispetto a un valore basale precedente al trattamento di 537 secondi). In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo condotto in 1.829 pazienti con BPCO di grado da moderato a molto grave, tiotropio bromuro ha ridotto in modo statisticamente significativo la percentuale di pazienti che è andata incontro a ricattizzazioni della BPCO (da 32,2% a 27,8%) e ha ridotto in modo statisticamente significativo del 19% il numero di ricattizzazioni (da 1,05 a 0,85 eventi per paziente per anno di esposizione). Inoltre, il 7,0% dei pazienti trattati con tiotropio bromuro e il 9,5% dei pazienti appartenenti al gruppo cui è stato somministrato placebo sono stati ospedalizzati per ricattizzazioni della BPCO ($p=0,056$). Il numero dei ricoveri ospedalieri causati dalla BPCO era ridotto del 30% (da 0,25 a 0,18 eventi per paziente per anno di esposizione). In uno studio della durata di 9 mesi, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo condotto su 492 pazienti, Spiriva ha migliorato la qualità della vita correlata allo stato di salute, come determinato dal punteggio totale del St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). La percentuale di pazienti trattata con Spiriva che ha ottenuto un miglioramento significativo nel punteggio totale dell'SGRQ (cioè > 4 unità) era superiore del 10,9% rispetto a quella trattata con placebo (59,1% nel gruppo trattato con Spiriva verso 48,2% nel gruppo trattato con placebo ($p=0,029$)). La differenza media tra i due gruppi era di 4,9 unità ($p=0,001$; intervallo di confidenza: 1,69 - 6,68). I miglioramenti dei sottodomini del punteggio SGRQ sono stati di 8,19 unità per "sintomi", di 3,91 unità per "attività" e di 3,61 unità per "impatto sulla vita quotidiana". I miglioramenti di tutti questi singoli sottodomini erano statisticamente significativi. In uno studio clinico della durata di 4 anni, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e condotto su 5.993 pazienti (3.066 trattati con placebo e 2.987 con Spiriva), il miglioramento del FEV₁ dovuto alla somministrazione di Spiriva, rispetto al placebo, rimaneva costante per i 4 anni. Una maggiore percentuale di pazienti nel gruppo trattato con Spiriva rispetto al gruppo trattato con placebo (63,8% vs. 55,4%, $p<0,001$) ha completato ≥ 45 mesi di trattamento. La velocità di declino annuale del FEV₁, confrontata con il placebo era simile per Spiriva e per il placebo. Durante il trattamento, si è verificata una riduzione del rischio di morte del 16%. Il tasso di mortalità era di 4,79 per 100 pazienti all'anno nel gruppo trattato con placebo verso 4,10 per 100 pazienti all'anno nel gruppo trattato con tiotropio (hazard ratio (tiotropio/placebo) = 0,84, 95% IC = 0,73, 0,97). Il trattamento con tiotropio riduceva il rischio di insufficienza respiratoria (come indicato dalla registrazione degli eventi avversi) del 19% (2,09 vs. 1,68 casi per 100 pazienti all'anno, rischio relativo (tiotropio/placebo) = 0,81, 95% IC = 0,65, 0,999).

5.2 Proprietà farmacocinetiche. a) **Introduzione generale.** Tiotropio bromuro è un composto ammonio quaternario non chirale ed è moderatamente solubile in acqua. Tiotropio bromuro è somministrato come polvere per inalazione. Generalmente tramite inalazione, la maggior parte della dose rilasciata si deposita nel tratto gastrointestinale, e in quantità minore nell'organo bersaglio che è il polmone. Molti dei dati farmacocinetici qui di seguito descritti sono stati ottenuti con dosi superiori rispetto a quelle raccomandate per la terapia. b) **Caratteristiche generali del principio attivo dopo somministrazione della specialità medicinale.** Assorbimento: dopo inalazione della polvere secca da parte di volontari sani giovani, la biodisponibilità assoluta del 19,5% suggerisce che la frazione che raggiunge il polmone è altamente biodisponibile. Dalla struttura chimica del composto (composto di ammonio quaternario) e dagli studi in vitro è prevedibile che tiotropio bromuro sia scarsamente assorbito dal tratto gastrointestinale (10-15%). Le soluzioni orali di tiotropio bromuro hanno una biodisponibilità assoluta del 2-3%. Le concentrazioni plasmatiche massime di tiotropio bromuro sono state osservate cinque minuti dopo l'inalazione. Il cibo sembra non influenzare l'assorbimento di questo composto di ammonio quaternario. Distribuzione: il farmaco si lega per il 72% alle proteine plasmatiche e mostra un volume di distribuzione di 32 l/kg. Allo steady-state, nei pazienti con BPCO i livelli plasmatici di picco di tiotropio bromuro erano di 17-19 pg/ml se misurati 5 minuti dopo l'inalazione di una dose di polvere secca da 18 g e diminuivano rapidamente in modo multi-compartmentale. La concentrazione plasmatica di valle allo steady-state è stata di 3-4 pg/ml. Non sono note le concentrazioni locali nel polmone, ma la modalità di somministrazione suggerisce concentrazioni considerevolmente più elevate nel polmone. Studi effettuati nei ratti hanno dimostrato che tiotropio bromuro non attraversa la barriera emato-encefalica in misura rilevante. Biotrasformazione: l'entità della biotrasformazione è scarsa. Ciò si evince dall'escrezione urinaria del 74% del farmaco immoificato dopo somministrazione endovenosa in volontari sani giovani. L'estere di tiotropio bromuro è scisso per via non enzimatica nell'alcool (N-metilscopolina) e nel composto acido (acido ditienilglicolico) che sono inattivi sui recettori muscarinici. Esperimenti in-vitro con microsomi epatici ed epatociti umani suggeriscono che un'ulteriore quantità di farmaco (< 20% della dose dopo somministrazione endovenosa) è metabolizzata con ossidazione citocromo P450 (CYP) dipendente e successiva coniugazione con glutatone in una varietà di metaboliti di Fase-II. Studi in vitro su microsomi epatici rivelano che la via enzimatica può essere inibita dagli inibitori del CYP 2D6 (e 3A4), chinidina, ketoconazolo e gestodene. Così il citocromo CYP 2D6 e 3A4 sono coinvolti nella via metabolica che è responsabile dell'eliminazione di una parte più piccola della dose. Tiotropio bromuro anche in concentrazioni superiori a quelle terapeutiche non inibisce il CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A nei microsomi epatici umani. Eliminazione: l'emivita di eliminazione terminale di tiotropio bromuro è compresa tra 5 e 6 giorni dopo l'inalazione. La clearance totale è stata di 880 ml/min dopo una dose endovenosa in volontari sani giovani con una variabilità individuale del 22%. Somministrato per via endovenosa tiotropio bromuro è principalmente escreto in forma immoificata nelle urine (74%). Dopo somministrazione per via inalatoria della polvere secca il 14% della dose è escreto per via urinaria e la quantità rimanente, essendo un farmaco principalmente non assorbito dall'intestino, viene eliminata con le feci. La clearance renale di tiotropio bromuro supera la clearance della creatinina, indicando secrezione nelle urine. Dopo l'inalazione giornaliera cronica da parte di pazienti con BPCO, lo steady-state farmacocinetico è stato raggiunto dopo 2-3 settimane senza accumuli successivi. Linearità/non linearità: Tiotropio bromuro dimostra una farmacocinetica lineare nell'intervallo terapeutico sia dopo somministrazione endovenosa che dopo inalazione della polvere secca. c) **Caratteristiche nei pazienti:** Pazienti anziani: come previsto per tutti i farmaci escreti principalmente per via renale, l'età avanzata è stata associata ad una diminuzione della clearance renale di tiotropio bromuro (da 326 ml/min nei pazienti affetti da BPCO di età < 58 anni fino a 163 ml/min in pazienti affetti da BPCO di età > 70 anni) che potrebbe essere spiegata dalla riduzione della funzionalità renale.

L'escrezione di tiotropio bromuro nelle urine dopo inalazione è diminuita dal 14% (volontari sani giovani) a circa il 7% (pazienti con BPCO); tuttavia le concentrazioni plasmatiche non sono cambiate significativamente con l'avanzare dell'età nei pazienti affetti da BPCO se paragonati alla variabilità inter-ed intraindividuale (43% di aumento nell'AUC_{0-4h} dopo inalazione della polvere secca). Pazienti con insufficienza renale: come con tutti i farmaci che vengono escreti principalmente per via renale, l'insufficienza renale è stata associata ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche del farmaco e ad una ridotta clearance renale dello stesso, sia dopo infusione endovenosa che dopo inalazione. L'insufficienza renale lieve (CLCR 50-80 ml/min) che spesso è presente nei pazienti anziani aumenta lievemente le concentrazioni plasmatiche di tiotropio bromuro (39% di aumento nell'AUC_{0-4h} dopo infusione endovenosa). Nei pazienti con BPCO con insufficienza renale da moderata a grave (CLCR < 50 ml/min) la somministrazione endovenosa di tiotropio bromuro ha determinato un raddoppio delle concentrazioni plasmatiche (82% di aumento nell'AUC_{0-4h}) che è stato confermato dalle concentrazioni plasmatiche a seguito di inalazione. Pazienti con insufficienza epatica: si suppone che l'insufficienza epatica non abbia influenza rilevante sulla farmacocinetica di tiotropio bromuro. Tiotropio bromuro è principalmente escreto per via renale (74% nei volontari sani giovani) e attraverso una semplice dissociazione non enzimatica dell'estere in prodotti farmacologicamente inattivi. Pazienti in età pediatrica: vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione. d) **Relazioni tra farmacocinetica e farmacodinamica.** Non esiste una correlazione diretta tra farmacocinetica e farmacodinamica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza. Molti effetti osservati negli studi convenzionali di tollerabilità farmacologica, tossicità per somministrazioni ripetute e tossicità riproduttiva, possono essere spiegati dalle proprietà anticolinergiche del tiotropio bromuro. Negli animali sono stati osservati gli effetti tipici: ridotto consumo di cibo e incremento ponderale inibito, secchezza delle fauci e del naso, lacrimazione e salivazione ridotte, miatriasi ed aumento della frequenza cardiaca. Altri effetti rilevanti notati negli studi di tossicità per somministrazioni ripetute sono stati: irritazione lieve del tratto respiratorio nel ratto e nel topo evidenziata da rinite e alterazioni dell'epitelio della cavità nasale e della laringe, prostatite accompagnata da depositi di natura proteica e litiasi nella vescica del ratto. Effetti dannosi per la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale possono essere dimostrati solo a dosaggi tossici per la madre. Tiotropio bromuro non era teratogeno nei ratti o nei conigli. Alterazioni respiratorie (irritazione) ed urogenitali (prostatite) e tossicità riproduttiva sono state osservate dopo esposizioni locali o sistemiche più di 5 volte superiori rispetto a quella terapeutica. Studi sulla genotossicità e sul potenziale cancerogeno non hanno rivelato un rischio particolare per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE.

6.1 Elenco degli eccipienti. Lattosio monoidrato (che contiene proteine del latte).

6.2 Incompatibilità. Non pertinente.

6.3 Periodo di validità. 2 anni. Dopo la prima apertura del blister strip: 9 giorni. Gettare il dispositivo Handi-Haler dopo 12 mesi dal primo utilizzo.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione. Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore. Blister strip di Alluminio/PVC/Alluminio contenente 10 capsule. HandiHaler è un dispositivo per l'inalazione di dosi singole di tiotropio, costituito da materiale plastico (ABS) e acciaio inossidabile. Confezioni e dispositivo: Confezione contenente 30 capsule (3 blister strip). Confezione contenente 60 capsule (6 blister strip). Confezione contenente dispositivo HandiHaler. Confezione contenente dispositivo HandiHaler e 10 capsule (1 blister strip). Confezione contenente dispositivo HandiHaler e 30 capsule (3 blister strip). Confezione ospedaliera: contenente 5 astucci da 30 capsule e dispositivo HandiHaler. Confezione ospedaliera: contenente 5 astucci da 60 capsule. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento.

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.

Boehringer Ingelheim International GmbH - Binger Strasse 173 - D 55216 Ingelheim am Rhein - Germania. **RAPPRESENTANTE LEGALE IN ITALIA.** Boehringer Ingelheim Italia s.p.a. - Loc. Prulli, 103/c Reggelo - Firenze.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO. Confezione contenente 30 capsule: 035668019/M. Confezione contenente 60 capsule: 035668021/M. Confezione contenente dispositivo HandiHaler: 035668033/M. Confezione contenente dispositivo HandiHaler e 10 capsule: 035668045/M. Confezione contenente dispositivo HandiHaler e 30 capsule: 035668058/M. Confezione contenente 5 astucci da 30 capsule e dispositivo HandiHaler: 035668060/M. Confezione contenente 5 astucci da 60 capsule: 035668072/M.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.

13 Maggio 2004 / 9 Ottobre 2006.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.

27 settembre 2010.

**Dispensato SSN/Classe A
Medicinale soggetto a prescrizione medica
Prezzo al pubblico € 50,80**

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

SPIRIVA[®]
(tiotropium)

Life. To be continued.



1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spiriva Respimat 2,5 microgrammi, soluzione per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

La dose rilasciata è di 2,5 microgrammi di tiotropio per erogazione (2 erogazioni costituiscono la dose del medicinale) ed è equivalente a 3,124 microgrammi di tiotropio bromuro monoidrato. La dose rilasciata è la dose che è disponibile per il paziente dopo il passaggio attraverso il bocchaglio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per inalazione trasparente e incolore

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche. Il tiotropio è indicato per la terapia broncodilatatoria di mantenimento nel sollievo dei sintomi di pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

4.2 Posologia e modo di somministrazione. Il prodotto medicinale è destinato al solo uso inalatorio. La cartuccia può essere inserita ed utilizzata solo per mezzo dell'inalatore Respimat (vedere paragrafo 4.2). Due erogazioni tramite l'inalatore Respimat costituiscono una dose del medicinale. La dose raccomandata per gli adulti è 5 microgrammi di tiotropio, somministrati tramite due erogazioni per mezzo dell'inalatore Respimat una volta al giorno, alla stessa ora. La dose raccomandata non deve essere superata. **Popolazioni speciali:** I pazienti anziani possono utilizzare tiotropio bromuro alla posologia raccomandata. I pazienti con insufficienza renale possono utilizzare tiotropio bromuro alla posologia raccomandata. Per pazienti con insufficienza da moderata a severa (clearance della creatinina ≤ 50 ml/min, vedere paragrafi 4.4 e 5.2). I pazienti con insufficienza epatica possono utilizzare tiotropio bromuro alla posologia raccomandata (vedere paragrafo 5.2). **Pazienti in età pediatrica:** Spiriva Respimat non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e l'efficacia (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Per assicurare la corretta somministrazione del medicinale, un medico o altro operatore sanitario deve mostrare al paziente come utilizzare l'inalatore.

Istruzioni per il paziente per l'uso e la manipolazione



Inalatore di Spiriva Respimat e cartuccia di Spiriva Respimat

Inserimento della cartuccia e preparazione per l'uso

I seguenti passi dall'1 al 6 sono necessari prima del primo utilizzo:



- 1 Mantenendo chiuso il cappuccio verde (A), premere il fermo di sicurezza (E) e sfilare la base trasparente (G).



- 2 Estrarre la cartuccia (H) dalla scatola. Inserire l'estremità stretta della cartuccia nell'inalatore e spingere finché non si senta un clic. La cartuccia deve essere spinta gentilmente appoggiandola su una superficie solida per assicurarsi che sia entrata completamente (2b). Non rimuovere la cartuccia una volta che sia stata inserita nell'inalatore.



- 3 Reinserire la base trasparente (G). Non rimuovere più la base trasparente.

Preparazione dell'inalatore di Spiriva Respimat per il primo utilizzo



- 4 Mantenere dritto l'inalatore di Spiriva Respimat, con il cappuccio verde (A) chiuso. Ruotare la base (G) nella direzione delle frecce rosse presenti sull'etichetta finché non si senta un clic (mezzo giro).



- 5 Far scattare il cappuccio verde (A) ed aprirlo completamente.



- 6 Rivolgere l'inalatore di Spiriva Respimat verso terra. Premere il bottone di erogazione della dose (D). Chiudere il cappuccio verde (A).
Ripetere i passaggi 4, 5 e 6 fino a che non sia visibile una nuvola. Quindi ripetere i passaggi 4, 5 e 6 altre tre volte per assicurarsi che l'inalatore sia pronto per l'uso.

Ora Spiriva Respimat è pronto per l'uso.

Questi passaggi non influiranno sul numero di dosi disponibili. Dopo la sua preparazione, l'inalatore di Spiriva Respimat sarà in grado di rilasciare 60 erogazioni (30 dosi di medicinale).

Utilizzo dell'inalatore di Spiriva Respimat

Questo inalatore dovrà essere utilizzato SOLO UNA VOLTA AL GIORNO.

Ogni volta assumere DUE EROGAZIONI



- I Mantenere dritto l'inalatore di Spiriva Respimat, con il cappuccio verde (A) chiuso, per evitare il rilascio accidentale della dose. Ruotare la base (G) nella direzione delle frecce rosse presenti sull'etichetta finché non si senta un clic (mezzo giro).



- II Far scattare il cappuccio verde (A) ed aprirlo completamente. Espirare lentamente e completamente, quindi chiudere le labbra attorno alla parte terminale del bocchaglio, senza coprire i fori di ventilazione (C). Rivolgere Spiriva Respimat inalatore verso il fondo della gola.

Inspirando lentamente e profondamente dalla bocca, premere il bottone di erogazione della dose (D) e continuare a inspirare

lentamente quanto più a lungo possibile.

Trattenere il respiro per 10 secondi o per quanto possibile.

III Ripetere i passi I e II così da assumere la dose completa.

L'utilizzo di questo inalatore è necessario solo UNA VOLTA AL GIORNO.

Chiudere il cappuccio verde fino al successivo utilizzo dell'inalatore.

Se l'inalatore di Spiriva Respimat non viene utilizzato per più di 7 giorni rilasciare un'erogazione verso terra. Se Spiriva Respimat inalatore non viene utilizzato per più di 21 giorni ripetere i passi dal 4 al 6 fino a che non sia visibile una nuvola. Quindi ripetere ancora tre volte i passi dal 4 al 6.

Quando procurarsi una nuova confezione di Spiriva Respimat



L'inalatore di Spiriva Respimat contiene 60 erogazioni (30 dosi di medicinale). L'indicatore della dose mostra approssimativamente quanto farmaco sia rimasto. Quando l'indicatore raggiunge l'area rossa della scala, è rimasto medicinale per circa 7 giorni (14 erogazioni). È il momento di rivolgersi al proprio medico.

Quando l'indicatore della dose ha raggiunto la fine della scala rossa (cioè sono state utilizzate tutte le 30 dosi), Spiriva Respimat inalatore è vuoto

e si blocca automaticamente. A questo punto, la base non può più essere ruotata oltre.

Al più tardi, tre mesi dopo il primo uso Spiriva Respimat inalatore deve essere gettato anche se non è stato utilizzato tutto il medicinale.

Manutenzione di Spiriva Respimat inalatore

Pulire il bocchaglio inclusa la parte di metallo al suo interno solo con un panno o un fazzoletto di carta umido, almeno una volta alla settimana.

Un eventuale lieve scolorimento del bocchaglio non compromette l'efficienza dell'inalatore di Spiriva Respimat.

Se necessario, pulire l'esterno di Spiriva Respimat inalatore con un panno umido.

4.3 Controindicazioni. Spiriva Respimat è controindicato nei pazienti con ipersensibilità a tiotropio bromuro, atropina o suoi derivati, per esempio ipratropio o ossitropio o a uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego. Il tiotropio bromuro, essendo un broncodilatatore di mantenimento da assumere una volta al giorno, non deve essere utilizzato nel trattamento iniziale di episodi acuti di broncospasmo, quale terapia di emergenza. Dopo la somministrazione di tiotropio bromuro soluzione per inalazione possono verificarsi reazioni di ipersensibilità immediata. In linea con la sua attività anticolinergica, il tiotropio bromuro deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso, iperplasia prostatica od ostruzione del collo della vescica. I medicinali somministrati per via inalatoria possono causare broncospasmo indotto dall'inalazione. Spiriva Respimat deve essere utilizzato con cautela in pazienti con disturbi noti del ritmo cardiaco (vedere paragrafo 5.1). Poiché la concentrazione plasmatica del farmaco aumenta al diminuire della funzionalità renale, nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (clearance della creatinina £ 50 ml/min), tiotropio bromuro deve essere utilizzato solo se i benefici attesi superano i potenziali rischi. Non ci sono dati a lungo termine in pazienti con insufficienza renale severa (vedere paragrafo 5.2). I pazienti devono essere avvisati di evitare che la soluzione spruzzata venga a contatto con gli occhi. Devono essere informati che ciò può avere come conseguenza una precipitazione o peggioramento del glaucoma ad angolo chiuso, dolore o disturbo oculare, temporaneo offuscamento della vista, aloni visivi o immagini colorate associate ad occhi arrossati da congestione congiuntivale ed edema corneale. Se si dovesse sviluppare una qualsiasi combinazione di questi sintomi oculari, i pazienti devono sospendere l'utilizzo di tiotropio bromuro e consultare immediatamente uno specialista. La secchezza delle fauci, che è stata segnalata con il trattamento con anticolinergici, a lungo termine può essere associata a carie dentarie. Il tiotropio bromuro non deve essere utilizzato più di una volta al giorno (vedere paragrafo 4.9).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione. Benché non siano stati effettuati studi formali di interazione farmacologica, il tiotropio bromuro è stato utilizzato in concomitanza con altri farmaci comunemente utilizzati nel trattamento della BPCO senza evidenza clinica di interazioni. Questi comprendono broncodilatatori simpaticomimetici, metilxantine, steroidi orali e inalatori. La co-somministrazione cronica di tiotropio bromuro ed altri farmaci contenenti anticolinergici non è stata studiata e pertanto non è raccomandata.

4.6 Gravidanza e allattamento. Per il tiotropio bromuro non sono disponibili dati clinici sull'esposizione in gravidanza. Studi effettuati su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva associata a tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo non è noto. Pertanto, Spiriva Respimat deve essere utilizzato in gravidanza solo quando chiaramente indicato. Non è noto se il tiotropio bromuro sia escreto nel latte materno. Nonostante studi effettuati su roditori abbiano dimostrato che solo una piccola quantità di tiotropio bromuro è escreta nel latte materno, l'uso di Spiriva Respimat non è raccomandato durante l'allattamento. Il tiotropio bromuro è una sostanza a lunga durata d'azione. La decisione di continuare o sospendere l'allattamento piuttosto che continuare o sospendere la terapia con Spiriva Respimat deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e della terapia con Spiriva Respimat per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Il verificarsi di capogiri o visione offuscata può influire sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati. Descrizione generale: Molti degli effetti indesiderati elencati possono essere attribuiti alle proprietà anticolinergiche del tiotropio bromuro. **Tabella degli effetti indesiderati in accordo alla terminologia MedDRA:** La frequenza assegnata agli effetti indesiderati sotto elencati è basata sulle percentuali grezze di incidenza delle reazioni avverse al farmaco (cioè eventi attribuiti al tiotropio bromuro) osservate nel gruppo trattato con tiotropio (2802 pazienti), ottenuta raggruppando i dati derivanti da 5 studi clinici controllati contro placebo che prevedevano periodi di trattamento compresi tra dodici settimane e un anno. La frequenza è stata definita sulla base della seguente convenzione: Molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione sistemica organica / Termini preferiti secondo MedDRA	Frequenza*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Disidratazione	Non nota*
Patologie del sistema nervoso	
Capogiri	Non comune
Cefalea	Non comune
Insonnia	Non nota*
Patologie dell'occhio	
Glaucoma	Raro
Aumento della pressione intraoculare	Raro
Offuscamento della vista	Raro
Patologie cardiache	
Fibrillazione atriale	Non comune
Palpitazioni	Non comune
Tachicardia sopraventricolare	Non comune
Tachicardia	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Tosse	Non comune
Epistassi	Non comune
Faringite	Non comune
Disfonia	Non comune
Broncospasmo	Raro
Laringite	Raro
Sinusite	Non nota*

Patologie gastrointestinali	
Secchezza delle fauci	Comune
Stipsi	Non comune
Candidosi orofaringea	Non comune
Disfagia	Non comune
Riflusso gastroesofageo	Raro
Carie dentaria	Raro
Gengivite	Raro
Glossite	Raro
Stomatite	Raro
Ostruzione intestinale, incluso ileo paralitico	Non nota*
Nausea	Non nota*

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo,	
Disturbi del sistema immunitario	
Eruzione cutanea	Non comune
Prurito	Non comune
Edema angioneurotico	Raro
Orticaria	Raro
Infezione della pelle/ulcera cutanea	Raro
Secchezza cutanea	Raro
Reazioni di ipersensibilità (comprese le reazioni immediate)	Non nota*

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Edema articolare	Non nota*

Patologie renali e urinarie	
Ritenzione urinaria	Non comune
Disuria	Non comune
Infezione del tratto urinario	Raro

*frequenza non nota, nessuna reazione avversa al farmaco osservata in 2802 pazienti.

Informazioni sulle reazioni avverse di carattere individuale gravi e/o frequenti: Negli studi clinici controllati, gli effetti indesiderati comunemente osservati erano di tipo anticolinergico, come secchezza delle fauci che si è verificata in circa il 3,2% dei pazienti. Nei 5 studi clinici, la secchezza delle fauci ha portato alla sospensione del trattamento in 3 dei 2802 pazienti trattati (0,1%). Effetti indesiderati gravi in relazione con l'attività anticolinergica includono glaucoma, stipsi e ostruzione intestinale, compreso ileo paralitico, nonché ritenzione urinaria. Ulteriori informazioni su popolazioni speciali Con l'aumentare dell'età può verificarsi un aumento degli effetti anticolinergici.

4.9 Sovradosaggio. Dosi elevate di tiotropio bromuro possono indurre la comparsa di segni e sintomi anticolinergici. Comunque, nei volontari sani non sono stati osservati effetti avversi sistemici anticolinergici a seguito dell'inalazione di una dose unica fino a 340 microgrammi di tiotropio bromuro. Oltre alla secchezza delle fauci/gola e della mucosa nasale, non sono stati osservati eventi avversi rilevanti dopo 14 giorni di trattamento con una soluzione per inalazione di tiotropio fino a 40 µg in soggetti sani, fatta eccezione per una pronunciata riduzione del flusso di saliva a partire dal settimo giorno in poi. Non sono stati osservati effetti indesiderati significativi in quattro studi clinici a lungo termine effettuati in pazienti con BPCO quando è stata somministrata una dose giornaliera pari a 10 µg di tiotropio bromuro soluzione per inalazione per un periodo di 4-48 settimane. Il tiotropio bromuro è caratterizzato da una bassa biodisponibilità orale, pertanto è improbabile che l'ingestione involontaria della soluzione per inalazione dalla cartuccia per via orale possa causare un'intossicazione acuta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica: anticolinergici, Codice ATC: R03B B04 Il tiotropio bromuro è un antagonista specifico a lunga durata d'azione dei recettori muscarinici; nella pratica clinica è spesso definito come anticolinergico. Presenta un'affinità simile per i sottotipi dei recettori muscarinici da M1 a M5. Nelle vie aeree, il tiotropio bromuro si lega in modo competitivo e reversibile ai recettori M3 della muscolatura liscia bronchiale, antagonizzando gli effetti colinergici (broncocostrittori) dell'acetilcolina, inducendo il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale. L'effetto è dose-dipendente e dura più di 24 ore. Essendo un anticolinergico N-quaternario, il tiotropio bromuro è (bronco-) selettivo a livello topico quando somministrato per via inalatoria, dimostrando un intervallo terapeutico accettabile prima dell'insorgenza di effetti sistemici anticolinergici. La dissociazione del tiotropio soprattutto dai recettori M3 è molto lenta mostrando un'emivita di dissociazione significativamente maggiore rispetto a quella dell'ipratropio. La dissociazione dai recettori M2 è più rapida rispetto ai recettori M3 e ciò determina negli studi funzionali in vitro, una selettività (cineticamente controllata) per il sottotipo recettoriale M3 rispetto al sottotipo M2. L'elevata efficacia, la lenta dissociazione dal recettore e la selettività topica dell'inalazione si riflettono clinicamente in una broncodilatazione significativa e di lunga durata nei pazienti con BPCO. Il programma di sviluppo della Fase III clinica includeva due studi a 1 anno, due studi a 12 settimane e due studi a 4 settimane, randomizzati, in doppio cieco in 2901 pazienti con BPCO (1308 trattati con 5 microgrammi di tiotropio bromuro). Il programma a un anno consisteva in due studi controllati contro placebo. I due studi a 12 settimane erano controllati sia contro un farmaco di controllo attivo (ipratropio) che contro placebo. Tutti e sei gli studi includevano la valutazione della funzionalità polmonare. Inoltre i due studi a 1 anno includevano la valutazione della dispnea, della qualità della vita correlata allo stato di salute e delle ricadute. Negli studi sopra menzionati, il tiotropio bromuro soluzione per inalazione, somministrato una volta al giorno, ha prodotto un miglioramento significativo della funzionalità polmonare (volume espiratorio forzato in un secondo e capacità vitale forzata) entro 30 minuti dalla prima dose rispetto al placebo (miglioramento medio del FEV1 a 30 minuti: 0,113 litri; 95% CI: da 0,102 a 0,125 litri, p<0,0001). Il miglioramento della funzionalità polmonare si è mantenuto, allo stato stazionario, per 24 ore rispetto al placebo (miglioramento medio del FEV1 a 30 minuti: 0,122 litri; 95% CI: da 0,106 a 0,138 litri, p<0,0001). Lo stato stazionario farmacodinamico è stato raggiunto entro una settimana. Spiriva Respimat ha significativamente migliorato la velocità del picco di flusso

espiratorio (PEFR) mattutino e serale misurato dalle registrazioni giornaliere dei pazienti rispetto al placebo (miglioramento medio del PEFR: miglioramento medio mattutino 22 l/min; 95% CI: da 18 a 55 l/min, p<0,0001; serale 26 l/min; 95% CI: da 23 a 30 l/min, p<0,0001). L'uso di Spiriva Resimat ha determinato, rispetto al placebo, una riduzione dell'uso del broncodilatatore al bisogno (riduzione media dello 0,66 delle occasioni d'uso al giorno, 95% CI: da 0,51 a 0,81 occasioni al giorno, p<0,0001). Gli effetti broncodilatatori di Spiriva Resimat si sono mantenuti nel corso del periodo di 1 anno di somministrazione senza l'insorgenza di problemi di tolleranza. Negli studi a lungo termine di 1 anno sono stati dimostrati i seguenti effetti:

- (a) Spiriva Resimat ha migliorato significativamente la dispnea (valutata utilizzando l'indice di dispnea transitorio) rispetto al placebo (miglioramento medio 1,05 unità; 95% CI: da 0,73 a 1,38 unità, p<0,0001). Per tutto il periodo del trattamento si è mantenuto un miglioramento.
- (b) Il miglioramento del punteggio totale medio della valutazione da parte del paziente della propria qualità della vita (misurata utilizzando il questionario respiratorio di St. George) fra Spiriva Resimat e placebo, alla fine dei due studi clinici della durata di 1 anno era pari a 3,5 unità (95% CI: da 2,1 a 4,9, p<0,0001). Una riduzione di 4 unità è considerata clinicamente rilevante.
- (c) Riacutizzazioni della BPCO
In tre studi clinici della durata di un anno, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, il trattamento con Spiriva Resimat ha ridotto in modo significativo il rischio di riacutizzazioni della BPCO rispetto a placebo. Le riacutizzazioni della BPCO erano definite come "un insieme di almeno due eventi/sintomi respiratori della durata di tre giorni o più che ha richiesto una modifica del trattamento (prescrizione di antibiotici e/o corticosteroidi sistemici e/o un significativo cambiamento del farmaco respiratorio prescritto). Il trattamento con Spiriva Resimat ha comportato un rischio ridotto di ospedalizzazione per riacutizzazione della BPCO (significativo nell'ampio studio di riacutizzazioni appropriatamente potenziato).
L'analisi aggregata di due studi di fase III e l'analisi separata di un ulteriore studio sulle riacutizzazioni sono riportate nella tabella 1. Tutti i farmaci respiratori ad eccezione degli anticolinergici e dei beta-agonisti a lunga durata d'azione erano consentiti come terapia concomitante, cioè beta-agonisti a breve durata d'azione, corticosteroidi per via inalatoria e xantine. I beta-agonisti a lunga durata d'azione erano consentiti in aggiunta nello studio sulle riacutizzazioni.

Tabella 1: Analisi statistica delle Riacutizzazioni della BPCO e delle Riacutizzazioni della BPCO con Ospedalizzazione in pazienti con BPCO da grado moderato a molto grave.

Studio (N _{Spiriva} , N _{placebo})	Obiettivi	Spiriva Resimat	Placebo	% Riduzione del Rischio (IC 95%) ^a	p
Studi a 1 anno di Fase III, analisi aggregata ^d (670, 653)	Giorni per la prima riacutizzazione di BPCO	160 ^a	86 ^a	29 (da 16 a 40) ^b	<0,0001 ^b
	Tasso medio di incidenza delle riacutizzazioni per paziente-anno	0,78 ^c	1,00 ^c	22 (da 8 a 33) ^c	0,002 ^c
	Tempo per la prima riacutizzazione della BPCO con ospedalizzazione			25 (da -16 a 51) ^b	0,20 ^b
	Tasso medio di incidenza delle riacutizzazioni con ospedalizzazione per paziente-anno	0,09 ^c	0,11 ^c	20 (da -4 a 38) ^c	0,096 ^c
Studio a 1 anno di Fase IIIb sulle riacutizzazioni (1939, 1953)	Giorni per la prima riacutizzazione di BPCO	169 ^a	119 ^a	31 (da 23 a 37) ^b	<0,0001 ^b
	Tasso medio di incidenza delle riacutizzazioni per paziente-anno	0,69 ^c	0,87 ^c	21 (da 13 a 28) ^c	<0,0001 ^c
	Tempo per la prima riacutizzazione della BPCO con ospedalizzazione			27 (da 10 a 41) ^b	0,003 ^b
	Tasso medio di incidenza delle riacutizzazioni con ospedalizzazione per paziente-anno	0,12 ^c	0,15 ^c	19 (da 7 a 30) ^c	0,004 ^c

a Tempo per il primo evento: giorni di trattamento entro cui il 25% dei pazienti manifestava almeno una riacutizzazione della BPCO/riacutizzazione della BPCO con ospedalizzazione. Nello studio A il 25% dei pazienti trattati con placebo ha avuto una riacutizzazione entro il giorno 112, mentre con Spiriva Resimat il 25% ha avuto una riacutizzazione entro il giorno 173 (p=0,09); nello studio B il 25% dei pazienti trattati con placebo ha avuto una riacutizzazione entro il giorno 74, mentre con Spiriva Resimat il 25% dei pazienti ha avuto una riacutizzazione entro il giorno 149 (p<0,0001).

b Gli hazard ratio sono stati stimati con il modello di Cox di rischio proporzionale. La percentuale di riduzione del rischio è 100 (1 - hazard ratio).

c Regressione di Poisson. La riduzione del rischio è 100 (1 - rate ratio).

d L'aggiungimento è stata specificata quando gli studi sono stati disegnati. Gli endpoint delle riacutizzazioni erano significativamente migliorati nelle analisi individuali dei due studi a un anno.

In un'analisi retrospettiva che aggregava i dati dei tre studi della durata di 1 anno e dello studio della durata di 6 mesi, con Spiriva Resimat, controllati con placebo, che includevano 6096 pazienti è stato osservato un aumento numerico della mortalità per tutte le cause

nei pazienti trattati con Spiriva Resimat (68; percentuale di incidenza (IR) 2,64 casi su 100 pazienti-anno) rispetto a placebo (51; IR 1,98), dimostrando un rate ratio (intervallo di confidenza 95%) di 1,33 (0,93, 1,92) per il periodo di trattamento previsto; l'eccesso di mortalità è stato osservato in pazienti con disturbi noti del ritmo cardiaco.

5.2 Proprietà farmacocinetiche. a) Introduzione generale: Il tiotropio bromuro è un composto ammonico quaternario non chirale ed è moderatamente solubile in acqua. Il tiotropio bromuro è disponibile in soluzione per inalazione da somministrare mediante l'inalatore Resimat. Circa il 40% della dose inalata si deposita nei polmoni, organo bersaglio, il resto nel tratto gastrointestinale. Alcuni dei dati farmacocinetici qui di seguito descritti sono stati ottenuti con dosi superiori rispetto a quelle raccomandate per la terapia.

b) Caratteristiche generali del principio attivo dopo somministrazione del medicinale:
Assorbimento: dopo inalazione della soluzione da parte di volontari sani giovani, i dati di escrezione urinaria suggeriscono che circa il 33% della dose inalata raggiunge la circolazione sistemica. Dalla struttura chimica del composto (composto ammonico quaternario) e dagli studi in vitro è prevedibile che il tiotropio bromuro sia scarsamente assorbito dal tratto gastrointestinale (10-15%). Le soluzioni orali di tiotropio bromuro hanno una biodisponibilità assoluta del 2-3%. Allo stato stazionario, nei pazienti con BPCO i livelli plasmatici massimi di tiotropio bromuro erano di 10,5-11,7 pg/ml se misurati 10 minuti dopo l'inalazione di una dose da 5 microgrammi somministrata mediante l'inalatore Resimat e diminuivano rapidamente in modo multi-compartimentale. Le concentrazioni plasmatiche minime allo stato stazionario sono state di 1,49-1,68 pg/ml. Non è previsto che il cibo influenzi l'assorbimento di questo composto ammonico quaternario.
Distribuzione: il farmaco si lega per il 72% alle proteine plasmatiche e mostra un volume di distribuzione di 32 l/kg. Non sono note le concentrazioni locali nel polmone, ma la modalità di somministrazione suggerisce concentrazioni considerevolmente più elevate nel polmone. Studi condotti nei ratti hanno dimostrato che il tiotropio bromuro non attraversa la barriera emato-encefalica in misura rilevante. **Biotrasformazione:** l'entità della biotrasformazione è scarsa. Ciò si evince dall'escrezione urinaria del 74% del farmaco immidificato dopo somministrazione endovenosa in volontari sani giovani. L'estere del tiotropio bromuro è scisso per via non enzimatica nell'alcool (N-metilscolina) e nel composto acido (acido ditienilglicolico) che sono inattivi sui recettori muscarinici. Esperimenti in vitro con microsomi epatici ed epatociti umani suggeriscono che un'ulteriore quantità di farmaco (<20% della dose dopo somministrazione endovenosa) è metabolizzata dal citocromo P450 (CYP) con conseguente ossidazione e successiva coniugazione con glutazione in una varietà di metaboliti di Fase-II. Studi in vitro su microsomi epatici hanno rivelato che la via enzimatica può essere inibita dagli inibitori del CYP 2D6 (e 3A4), chinidina, ketoconazolo e gestodone. Così i CYP 2D6 e 3A4 sono coinvolti nella via metabolica che è responsabile dell'eliminazione di una parte più piccola della dose. Il tiotropio bromuro anche in concentrazioni superiori a quelle terapeutiche non inibisce il CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A nei microsomi epatici umani. **Eliminazione:** l'emivita di eliminazione terminale di tiotropio bromuro è compresa tra 5 e 6 giorni dopo l'inalazione. La clearance totale è stata di 880 ml/min dopo somministrazione endovenosa in volontari sani giovani con una variabilità individuale del 22%. Somministrato per via endovenosa, il tiotropio bromuro è principalmente escreto in forma immidificata nelle urine (74%). Dopo somministrazione per via inalatoria della soluzione, il 20,1-29,4% della dose è escreto per via urinaria e la quantità rimanente, essendo un farmaco principalmente non assorbito dall'intestino, viene eliminata con le feci. La clearance renale di tiotropio bromuro supera la clearance della creatinina, e ciò indica secrezione nelle urine. **Linearità/non linearità:** Tiotropio bromuro dimostra una farmacocinetica lineare nell'intervallo terapeutico sia dopo somministrazione endovenosa che dopo inalazione della polvere e della soluzione.
c) Popolazioni speciali: Pazienti anziani: come previsto per tutti i farmaci escreti principalmente per via renale, l'età avanzata è stata associata a una diminuzione della clearance renale del tiotropio bromuro (da 326 ml/min nei pazienti affetti da BPCO di età <58 anni fino a 163 ml/min in pazienti affetti da BPCO di età >70 anni) che potrebbe essere spiegata dalla riduzione della funzionalità renale. L'escrezione del tiotropio bromuro nelle urine dopo inalazione diminuisce dal 14% (volontari sani giovani) a circa il 7% (pazienti con BPCO); tuttavia le concentrazioni plasmatiche non cambiano significativamente con l'avanzare dell'età nei pazienti affetti da BPCO se paragonati alla variabilità inter- ed intraindividuale (43% di aumento nell'AUC_{0-4h} dopo inalazione della polvere). **Pazienti con insufficienza renale:** come con tutti i farmaci che vengono escreti principalmente per via renale, l'insufficienza renale è stata associata a un aumento delle concentrazioni plasmatiche del farmaco e a una ridotta clearance renale dello stesso, sia dopo infusione endovenosa che dopo inalazione della polvere. L'insufficienza renale lieve (CLCR 50-80 ml/min), che spesso è presente nei pazienti anziani, aumenta lievemente le concentrazioni plasmatiche di tiotropio bromuro (39% di aumento nell'AUC_{0-4h} dopo infusione endovenosa). Nei pazienti con BPCO con insufficienza renale da moderata a severa (CLCR <50 ml/min) la somministrazione endovenosa di tiotropio bromuro ha determinato un raddoppio delle concentrazioni plasmatiche (82% di aumento nell'AUC_{0-4h}) che è stato confermato dalle concentrazioni plasmatiche a seguito di inalazione sia della polvere che della soluzione mediante l'inalatore Resimat. **Pazienti con insufficienza epatica:** si suppone che l'insufficienza epatica non abbia influenza rilevante sulla farmacocinetica del tiotropio bromuro. Il tiotropio bromuro è principalmente escreto per via renale (74% nei volontari sani giovani) e attraverso una semplice dissociazione non enzimatica dell'estere in prodotti farmacologicamente inattivi. **Pazienti pediatrici:** vedere paragrafo 4.2. **d) Relazioni tra farmacocinetica e farmacodinamica.** Non esiste una correlazione diretta tra farmacocinetica e farmacodinamica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza. Molti effetti osservati negli studi convenzionali di tollerabilità farmacologica, tossicità per somministrazioni ripetute, tossicità riproduttiva, possono essere spiegati dalle proprietà anticolinergiche del tiotropio bromuro. Negli animali sono stati osservati gli effetti tipici: ridotto consumo di cibo e inibizione

dell'incremento ponderale, secchezza delle fauci e del naso, lacrimazione e salivazione ridotte, midriasi e aumento della frequenza cardiaca. Altri effetti rilevanti notati negli studi di tossicità per somministrazioni ripetute sono stati: irritazione lieve del tratto respiratorio nel ratto e nel topo evidenziata da rinite e alterazioni dell'epitelio della cavità nasale e della laringe, prostatite accompagnata da depositi di natura proteica e litiasi nella vescica del ratto. Effetti dannosi per la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo post-natale possono essere dimostrati solo a dosaggi tossici per la madre. Il tiotropio bromuro non era teratogeno nei ratti o nei conigli. Dopo esposizione locale o sistemica a dosi più di cinque volte superiori rispetto a quella terapeutica sono state osservate alterazioni respiratorie (irritazione) e urogenitali (prostatite) e tossicità riproduttiva. Studi sulla genotossicità e sul potenziale cancerogeno non hanno rivelato un rischio particolare per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti. Benzalconio cloruro, Sodio edetato, Acqua depurata, Acido cloridrico 3,6% (come aggiustatore di pH)

6.2 Incompatibilità. Non pertinente.

6.3 Periodo di validità. 3 anni. Durante l'uso: 3 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione. Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore. Tipo e materiale del contenitore a contatto con il medicinale: La soluzione è contenuta in una cartuccia di polietilene/polipropilene con una capsula di polipropilene con un anello di silicone di saldatura integrato. La cartuccia è inserita all'interno di un cilindro di alluminio. **Confezioni e dispositivi disponibili.** *Confezione singola:* 1 inalatore Respimat e 1 cartuccia che fornisce 60 erogazioni (30 dosi di medicinale). *Confezione doppia:* 2 confezioni singole, ciascuna contenente 1 inalatore Respimat e 1 cartuccia che fornisce 60 erogazioni (30 dosi di medicinale). *Confezione tripla:* 3 confezioni singole, ciascuna contenente 1 inalatore Respimat e 1 cartuccia che fornisce 60 erogazioni (30 dosi di medicinale). *Confezione da 8:* 8 confezioni singole, ciascuna contenente 1 inalatore Respimat e 1 cartuccia che fornisce 60 erogazioni (30 dosi di

medicinale). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse, 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Germania

Rappresentante legale in Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.

Loc. Prulli 103/c, Reggello – Firenze

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Confezione singola A.I.C. n. 038880011/M

Confezione doppia A.I.C. n. 038880023/M

Confezione tripla A.I.C. n. 038880035/M

Confezione da 8 A.I.C. n. 038880047/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

28 dicembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

28 dicembre 2010

Dispensato SSN/Classe A
Medicinale soggetto a prescrizione medica
Prezzo al pubblico € 50,80

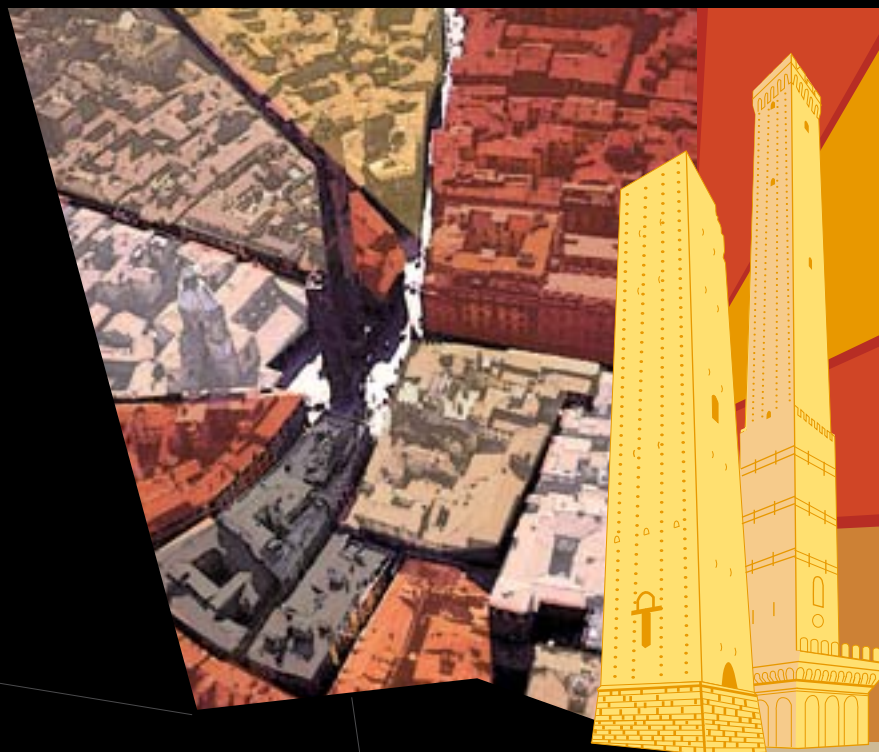


Bologna

Palazzo della Cultura e dei Congressi

30 Novembre 3 Dicembre

2011



Il Sistema delle cure Respiratorie: la rete pneumologica ed i percorsi assistenziali

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

A I P O 
RICERCHE

Via Antonio da Recanate, 2 - 20124 MILANO
Tel. +39 02 36590364 - Fax +39 02 36590368

www.aiporicerche.it

Per maggiori informazioni

www.uip2011.it

uip2011@aiporicerche.it



La parola a Raniero.

Congresso ACCP Capitolo Italiano/AIMAR, Stresa.
Citarella junior offre la sua prima relazione pubblica
all'esaltazione dello Spirodoc.



Un trio contro la TBC.

Stati Generali della Tubercolosi, Roma, 23 marzo.
Da sinistra: Antonino Mangiacavallo, Giorgio Besozzi
e Ignazio Marino ...e il Ministro Fazio sta per arrivare.
Sala Zuccari, Palazzo Giustiniani, Senato della Repubblica.



Sotto la stessa bandiera.

Congresso ACCP
Capitolo Italiano/
AIMAR, Stresa.
Era quella distribuita
da MIDIA il 17 marzo,
150° Anniversario.



Onore al merito.

Incontro Asma e Sport, Treviso. Stefano Mecchia
della Chiesi è ben contento a cena di aver sostenuto
l'evento per la soddisfazione di tutti.



Una presentazione smart.

Congresso ACCP Capitolo Italiano/AIMAR, Stresa.
Stefano Picciolo desta meraviglia sull'uso dello
smartphone in pneumologia.



Stasera pago io!

Congresso ACCP Capitolo Italiano/AIMAR, Stresa.
Dopo una storica vittoria a Monaco della beneamata
che passa il turno, è il minimo che si possa fare.

Gli inserzionisti

GlaxoSmithKline

Seretide Il copertina,
1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8

MIDIA Edizioni

9, 32, 44, 74

Vivisol

Uniko TPEP 10

Nycomed

Alvesco 12, 82, 83, 84, 85

MIR Medical International Research

Spirometria, Ossimetria, Telemedicina 16

PneumoTrieste 2011

25

ATS 2011

28

MedicAir

Istituzionale 31

ResMed

Sistema S9 34

RESPIRO

Organo ufficiale della FIMPST 39

VitalAire - Medicasa

Istituzionale 40

Congresso FADOI

43

2° Congresso Nazionale IFIACI

46

Fisher & Paykel

ICON 48

XV Congresso Nazionale - SIMRI

53

MIDIA / Karger

71

ERS 2011

75

CHEST 2011

80

Boehringer Ingelheim / Pfizer

SPIRIVA 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92,
IV copertina

XII Congresso Nazionale della Pneumologia - UIP 2011

93

Medigas

iVent 101 III copertina

Alfredo Potena

Clinica Salus-Ospedale Privato Accreditato,
Ferrara

Adriano Vaghi

Azienda Ospedaliera "Guido Salvini"
Garbagnate Milanese, Milano

Mario De Palma

Direttore Emerito della Rassegna di Patologia
dell'Apparato Respiratorio, Genova

Stefano Picciolo

Clinica Malattie Respiratorie, Policlinico Universitario
"G. Martino", Messina

Andrea Vianello

Fisiopatologia Respiratoria, Ospedale-Università
di Padova, Padova

Luciana Paladini

Fisiopatologia Respiratoria, Ospedale-Università
di Padova, Padova

Enrico M. Clini

U.O. Pneumologia e Riabilitazione Respiratoria,
Ospedale-Fondazione Villa Pineta, Pavullo (MO)

Ernesto Crisafulli

U.O. Pneumologia e Riabilitazione Respiratoria,
Ospedale-Fondazione Villa Pineta, Pavullo (MO)

Michele Vitacca

U.O. di Pneumologia Riabilitativa, Fondazione
S. Maugeri, Clinica del Lavoro e della
Riabilitazione, I.R.C.C.S., Lumezzane-Gussago (BS)

Camillo Barbisan

Filosofo bioeticista, Ospedale di Treviso, Treviso

Giuliana Maldini

Pittrice, disegnatrice, Milano

Francesco Iodice

U.O.C. Fisiopatologia e Fisiokinesiterapia Respiratoria,
A.O.R.N. "A. Cardarelli", Napoli

Francesco de Blasio

Unità Funzionale di Riabilitazione Respiratoria,
Casa di Cura Clinic Center, Napoli

In copertina | Foto MIDIA

Vota Antonio! Vota Antonio!

Francesco de Blasio

Lo so. Non sarà elegante... ma lo faccio lo stesso. Del resto, i miei rapporti con Antonio Schiavulli sono talmente espliciti che mi sembra influente il fatto che io stia scrivendo questo "articolo" su Pneumorama o altrove.

Come documentato dalla foto che vedete nella pagina, in occasione del 1° Congresso Congiunto ACCP Capitolo Italiano/AIMAR, nel corso della cerimonia inaugurale, ho consegnato ad Antonio una pergamena con la quale lo "insignivo" della "Italian Honorary Fellowship" per la sua attività di supporto alle iniziative del Capitolo italiano ACCP. Aldilà del fatto che – ovviamente – non gli avevo anticipato nulla, tranne un generico invito a mettersi una bella cravatta per la cerimonia che sarebbe di lì a poco iniziata, Antonio è apparso molto emozionato e felice del riconoscimento.

La fellowship onoraria è un riconoscimento che l'ACCP ha istituito nel 2005 per premiare Alvin Lever, amministratore delegato (o CEO, Chief Executive Officer, come si dice negli States) ininterrottamente dal 1992 al 2009. Laurea in Architettura e successivo Master in Management, in questi 17 anni Al Lever si è contraddistinto per una saggia opera di coordinamento ed indirizzo del College, mediando tutte le possibili frizioni tra lo staff ed i 17 Presidenti che si sono via via succeduti. Da allora, egli può fregiarsi del titolo e delle iniziali "FCCP Hon", che può inserire accanto al suo nome, sebbene non sia laureato in medicina.

L'iniziativa che ho realizzato a Stresa, è bene dirlo, ha radici lontane, ancor prima che l'ACCP premiasse Alvin Lever.

Tutto ebbe origine da una chiacchierata tra il Prof. Antonio Blasi ed Antonio Schiavulli,



nel corso della quale il Grande Maestro della Pneumologia Italiana, nel complimentarsi con Antonio per l'attività editoriale da lui egregiamente realizzata a supporto del Capitolo Italiano, gli disse: *"Sa, Dottor Schiavulli, per tutto il lavoro che lei svolge, dovrebbero nominarla Fellow onorario!"*. Come sempre, il Professore aveva precorso i tempi!

Ribadendo il concetto espresso nel mio incipit (e cioè che non me ne frega niente se qualcuno penserà che sto approfittando di una sua rivista per parlare bene di lui) non posso che ribadire quel che pubblicamente ho più volte affermato. Il supporto assicurato da Midia Edizioni alla visibilità e diffusione delle attività dell'ACCP Capitolo italiano è stato determinante nella crescita (non solo quantitativa) del nostro sodalizio. E già se ne accorse il Professore Blasi che del Capitolo Italiano ACCP è stato il fondatore nonché primo ed indimenticato International Regent (dal 1975 al 1983).

Non c'è meeting nazionale o internazionale che si svolga sotto l'egida dell'ACCP che non sia regolarmente pubblicizzato sulle riviste editate da Midia e, nelle occasioni più importanti, il Dr. Schiavulli è sempre presente con uno stand ACCP/Midia. Inoltre, da oltre un decennio, l'edizione italiana di CHEST si pubblica sotto la sua direzione editoriale, e si distribuisce con regolare cadenza trimestrale a diverse migliaia di specialisti in Italia. Adesso basta con le "sdolcinature" e subito a lavoro! Il prossimo numero di Chest Italia è alle porte e bisogna ancora correggere le bozze. Vero Antò?

iVent 101

La ventilazione si evolve. Ancora.



è un prodotto



in esclusiva



Act now with SPIRIVA®

EARLIER TREATMENT | *active tomorrow¹*



L'analisi secondaria

dello studio UPLIFT nel sottogruppo di pazienti naïve* ha evidenziato che l'utilizzo di Spiriva® come prima terapia di mantenimento ha:²

- ▶ migliorato la funzionalità respiratoria vs controllo fino a 4 anni;
- ▶ migliorato la qualità di vita correlata allo stato di salute vs controllo fino a 4 anni;
- ▶ ritardato il ricorso ad altre terapie di mantenimento.

* Pazienti che non ricevevano alcuna terapia farmacologica respiratoria di mantenimento al momento dello screening.

Bibliografia. 1. Anzueto A.; Disease Modification in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clin Chest Med 28 (2007) 609-616.
2. Troosters T, Celli B, Lystig T, et al; on behalf of the UPLIFT® investigators. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT® trial. Eur Respir J. 2010 Feb 25 [epub ahead of print]

Consultare il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto per ulteriori informazioni

SPIRIVA®
(tiotropium)

Life. To be continued.



Boehringer
Ingelheim